



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID

DEPARTAMENTO DE MEDICINA

TESIS DOCTORAL



**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA
DE MADRID**

**DIABETES GESTACIONAL EN EMBARAZOS MULTIPLES. IMPACTO DEL
CONTROL METABÓLICO MATERNO PARA EL FETO. SÍNDROME METABÓLICO
Y ALTERACIÓN DEL METABOLISMO HIDROCARBONADO MATERNO
POSTPARTO.**

MARIA AUGUSTA GUILLEN SACOTO

Madrid 2018



**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID
DEPARTAMENTO DE MEDICINA**

TESIS DOCTORAL



**DIABETES GESTACIONAL EN EMBARAZOS MULTIPLES. IMPACTO DEL
CONTROL METABÓLICO MATERNO PARA EL FETO. SÍNDROME METABÓLICO
Y ALTERACIÓN DEL METABOLISMO HIDROCARBONADO MATERNO
POSTPARTO.**

Doctorando: María Augusta Guillén Sacoto, Licenciado en Medicina y Cirugía.

Directora de Tesis: Lucrecia Herranz de La Morena.

Hospital Universitario La Paz

Endocrinología y Nutrición. Unidad de Diabetes y Embarazo

Madrid 2018

A mi padre. Por ser el mejor profesor y amigo

A mi madre. Siempre dispuesta a escuchar y dedicar palabras de aliento

A mi esposo Alejandro. Por creer en mis proyectos

Agradecimientos

En primer lugar, a mi tutora y directora de tesis, Lucrecia, por ser la persona que me motivo a iniciarme en el camino de la bioestadística y la investigación. Por sus palabras de aliento a lo largo de todo el proceso y por aportar “luz” en los momentos de agobio. Es una fuente inagotable de buenas ideas y lo más importante, de soluciones. Al “Jefe” Luis Felipe Pallardo, por haber forjado en el Hospital Universitario de La Paz la Unidad de Diabetes, su trabajo y esfuerzo sigue dando frutos a través de todos los que nos hemos formado allí y hemos tenido el privilegio de aprender de él. Mi gratitud a todos los que forman parte esta unidad, por la generosidad al compartir conocimientos y la paciencia al enseñar, las lecciones aprendidas allí me acompañaran siempre.

A mi residente mayor Beatriz Barquiel, he aprendido mucho de ella durante la residencia y mucho más después de terminar. Gracias por tu apoyo incondicional, y por resolver mis dudas y ayudarme incluso durante tu baja por maternidad. A María Ángeles Burgos, por guiarme y tenderme una mano amiga, cuando durante la residencia pasé consulta a su lado.

No podría haber llegado hasta aquí sin el apoyo y aliento de mis padres. Gracias por darme alas y animarme a perseguir metas. Tengo que agradecerle a mi padre, por haber sembrado en mi la curiosidad y la duda. Y por haberme demostrado con el ejemplo la importancia de las metas académicas en el desarrollo personal y profesional. A mi madre, por las enseñarme que con perseverancia y esfuerzo se consiguen los grandes objetivos. A toda mi familia por su compañía y apoyo en cada una de mis etapas formativas.

A mi esposo Alejandro, por su paciencia y respaldo en las tardes de estudio. Gracias por ser un compañero en las metas personales y conjuntas. A mi hijo, Eduardo, por darme la motivación para llegar al final de este objetivo. Ahora las tardes libres te las dedicaré a ti.

Resumen:

La Diabetes mellitus gestacional (DMG) es la complicación materna más frecuente durante el embarazo y su diagnóstico condiciona un incremento en la morbi-mortalidad perinatal. Los embarazos múltiples suponen el 2% de todos los nacimientos en España, con una tendencia creciente en los últimos años en estrecha relación con el incremento de la edad materna y la mayor disponibilidad de técnicas de reproducción asistida. Los embarazos gemelares implican además un ascenso en la frecuencia de la mayoría de complicaciones neonatales, debida sobretudo, al aumento en la tasa de prematuridad, que deriva en una peor adaptación a la vida extra uterina. Existen datos discordantes con respecto a la influencia de la diabetes mellitus gestacional en el peso neonatal en embarazos múltiples.

Más allá de la mortalidad perinatal, el diagnóstico de DMG e incluso las alteraciones leves de la glucosa se asocian con un incremento del riesgo para desarrollar diabetes mellitus tipo 2 y síndrome metabólico en los años sucesivos al embarazo índice.

En esta tesis hemos demostrado que diabetes mellitus gestacional en los embarazos gemelares no incrementa el riesgo de macrosomía o discrepancia de peso entre los neonatos en comparación con los recién nacidos gemelares de embarazos no complicados con DMG. Además, este es el primer reporte que ha explorado el impacto del control metabólico en los resultados de peso neonatal y las complicaciones de origen metabólico. Hemos evidenciado, que los resultados neonatales no se relacionaron con el control metabólico materno de la DMG en los embarazos gemelares.

Adicionalmente, nuestro estudio apoya un efecto divergente de la diabetes mellitus gestacional sobre el peso neonatal en los embarazos de feto único y gemelares. El índice ponderal fetal tiene una distribución diferente entre los grupos de comparación, hecho que se traduce en un incremento en la incidencia de recién nacidos pequeños para edad gestacional por debajo del percentil 5 en los embarazos gemelares. Además,

la glucosa en ayunas al diagnóstico y la HbA1c mostraron una relación lineal con el índice ponderal fetal sólo en los embarazos de feto único, pero no en los gemelos. En nuestra población de estudio, ni los resultados de peso neonatal, ni las complicaciones de origen metabólico se relacionaron con el control glucémico materno.

Creemos que, en los embarazos gemelares, la elevada prevalencia de factores de riesgo para la restricción del crecimiento y el bajo peso al nacer (mayor incidencia de trastornos hipertensivos del embarazo y parto prematuro), probablemente contrarresten, al menos parcialmente, el impacto de la diabetes mellitus gestacional en el crecimiento fetal y tengan una mayor contribución sobre el peso neonatal y el aumento de la morbilidad perinatal que el control glucémico de la DMG.

Es probable que protocolos de manejo específicos para embarazos gemelares, con objetivos de control glucémico menos estrictos sean apropiados para estas mujeres, especialmente en ausencia de crecimiento fetal excesivo o asimétrico, y eviten el sobretratamiento de la DMG durante la gestación.

Con respecto a la evolución postparto, nuestros datos sugieren una menor incidencia de síndrome metabólico y alteraciones del metabolismo hidrocarbonado en mujeres con un embarazo índice gemelar en comparación con los embarazos de feto único con DMG. El principal factor de riesgo para el diagnóstico de síndrome metabólico en el postparto inmediato fue el índice de masa corporal pregestacional; y la glucosa plasmática en ayunas en la sobrecarga diagnóstica y la HbA1c para el diagnóstico de alteraciones del metabolismo hidrocarbonado, en consonancia con la bibliografía disponible. En nuestra cohorte todas las mujeres que fueron diagnosticadas de síndrome metabólico en el grupo de embarazo gemelar eran obesas.

De acuerdo con nuestros resultados se debería priorizar los programas enfocados en prevenir las alteraciones metabólicas postparto en mujeres con DMG en embarazos únicos y en las mujeres con sobrepeso / obesidad y embarazos gemelares. Mientras

que los embarazos gemelares complicados con DMG en mujeres con normopeso pregestacional deberían ser consideradas como un grupo de menor riesgo.

Summary

Gestational diabetes mellitus (GDM) is the most frequent maternal complication during pregnancy and it comprises an incremental risk in perinatal morbidity. Nowadays, multiple pregnancies represent 2% of all births in Spain, with an increasing trend in the last decades due to higher maternal age and availability of fertility treatments. Multiple pregnancies are associated with a higher risk for most perinatal complications, specially resulting from the elevated prematurity rates, and therefore, a difficult adaptation to extrauterine life. Available reports have found contradictory information regarding GDM impact on neonatal weight outcomes in multiple pregnancies.

Besides perinatal morbidity, GDM diagnosis and even mild glucose disturbances during pregnancy increase the risk for the development of type 2 diabetes mellitus and metabolic syndrome after an index GDM pregnancy.

In this thesis, we have demonstrated that gestational diabetes mellitus in twin pregnancies does not increment the risk of macrosomia or birthweight discrepancy when compared to twin newborns of a non GDM twin pregnancy. This is the first report exploring the impact of glycemic control in neonatal weight outcomes and metabolic complications. Our results show that neonatal weight outcomes are not related to metabolic GDM control during pregnancy in twin pregnancies.

Furthermore, our study supports and differential effect of gestational diabetes mellitus on weight outcomes between twin and singleton pregnancies. We found that neonatal birthweight has a different distribution, with higher rates of severe small for gestational age (below 5 percentile) in twin pregnancies. Moreover, fasting glucose at diagnosis and third trimester HbA1c showed a linear relationship with an infant birth weight increment only in singleton pregnancies, but not in twins. In our study population, neither neonatal

weight outcomes nor metabolic complications in twin GDM pregnancies were related to glycemic control.

We believe that, in twin pregnancies the concurrence of growth restriction and low birth weight risk factors (higher incidence of hypertensive disorders, placental dysfunction and preterm delivery), may counterweight, at least in part, the impact of GDM in fetal growth, and probably have a greater contribution to perinatal morbidity than GDM glycemic control.

Probably, specific clinical management protocols of gestational diabetes for twin pregnancies with less stringent glycemic goals in association with fetal growth parameters monitoring could minimize the risk of overtreating these patients.

When comparing the postpartum follow-up, our data suggest a lower incidence of metabolic syndrome and abnormal glucose metabolism in women with an index GDM twin gestation in comparison to GDM singleton pregnancies. Pre-gestational BMI was confirmed as the main risk factor for the development of metabolic syndrome; and fasting glucose at diagnosis and average third trimester HbA1c for the diagnosis of abnormal glucose metabolism in agreement to available data in singleton pregnancies. In fact, in our study population all women who were diagnosed of metabolic syndrome in twin pregnancy group were obese.

According to these results, efforts to prevent postpartum metabolic disease should be focused on women with GDM and singleton pregnancies and twin pregnancies in overweight and obese women, while twin pregnancies with a normal pre-pregnancy BMI should be considered at low risk.

ÍNDICE

Índice

Abreviaturas	VI
--------------------	----

1. INTRODUCCIÓN

1.1 Definición y criterios diagnósticos	2
1.2 Embarazo múltiple	4
1.3 Diabetes Mellitus Gestacional en embarazos múltiples	6
1.4 Reclasificación metabólica postparto	9
1.4.1 Alteraciones del metabolismo hidrocarbonado	9
1.4.2 Riesgo cardiovascular: Síndrome metabólico	11
1.5 Puntos de controversia	15

2. OBJETIVOS

Objetivos	17
-----------------	----

3. MATERIAL Y MÉTODOS

3.1 Conceptos y definiciones	19
3.2 Primera Parte: <i>Influencia de la Diabetes Mellitus Gestacional en el peso neonatal de embarazos gemelares</i>	22
3.3 Segunda Parte: <i>Diabetes Mellitus gestacional: control glucémico durante la gestación y resultados neonatales de embarazos gemelares y de feto único</i>	24
3.4 Tercera Parte: <i>Síndrome metabólico y alteración del metabolismo hidrocarbonada en el postparto de embarazos gemelares complicados con diabetes gestacional: ¿es comparable el riesgo al de los embarazos únicos?</i>	25

4. RESULTADOS

4.1 Primera Parte: <i>Influencia de la Diabetes Mellitus Gestacional en el peso neonatal de embarazos gemelares.</i>	29
4.2 Segunda Parte: <i>Diabetes Mellitus gestacional: control glucémico durante la gestación y resultados neonatales de embarazos gemelares y de feto único.</i>	31
4.3 Tercera Parte: <i>Síndrome metabólico y alteración del metabolismo hidrocarbonado en el postparto de embarazos gemelares complicados con diabetes gestacional: ¿es comparable el riesgo al de los embarazos únicos?</i>	33

5. DISCUSIÓN

5.1 Embarazos Gemelares: Impacto de la Diabetes Mellitus	36
5.2 Impacto deferencial en embarazos de feto único y gemelares	38
5.2.1 Variables de peso neonatal	38
5.2.2 Complicaciones neonatales de origen metabólico	39
5.2.3 Impacto del control metabólico	40
5.3 Riesgo cardiovascular postparto: síndrome metabólico y alteración del metabolismo hidrocarbonado en embarazos gemelares complicados con diabetes gestacional	42

6. CONCLUSIONES

Conclusiones	46
--------------	----

7. BIBLIOGRAFÍA

Bibliografía	48
--------------	----

8. ANEXOS

Anexos	63
--------------	----

ABREVIATURAS

Abreviaturas:

ADA: Asociación Americana de Diabetes.

DMG: Diabetes mellitus gestacional.

GEDE: Grupo Español Diabetes y Embarazo.

DM1: Diabetes mellitus tipo 1.

DM2: Diabetes mellitus tipo 2.

GEG: Grande para edad gestacional.

IADPSG: Asociación Internacional de Grupos de Estudio de Diabetes y Embarazo.

IMC: Índice de Masa Corporal.

PEG: Pequeño para edad gestacional.

SOG: Sobrecarga oral de glucosa.

TRA: Técnicas de reproducción asistida.

INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

1.1 Definición y criterios diagnósticos

La diabetes gestacional definida como la alteración de la glucemia reconocida por primera vez durante el embarazo, tiene a día de hoy distintos criterios diagnósticos alrededor del mundo. El estudio *Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes* (HAPO) publicado en 2008, ha replanteado el problema de establecer un punto de corte adecuado para equilibrar la especificidad y la sensibilidad de las pruebas de cribado (HAPO Study Cooperative Research Group et al. 2008).

El grupo Español de diabetes y Embarazo (Grupo Español de Diabetes y Embarazo (GEDE) 2015) recomienda utilizar los criterios diagnósticos del National Diabetes Data Group (NDDG)(National diabetes Data Group 1979) y del 3rd Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus (Metzger 1991). Esta recomendación se basa en un estudio multicéntrico español realizado por Ricart y colaboradores (Ricart et al. 2005), en el que no se observaron diferencias en los resultados de mujeres tratadas con diabetes mellitus gestacional (DMG) según criterios del NDDG vs. mujeres no tratadas con los criterios de Carpenter y Coustan propuestos por la 4th Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus (Metzger and Coustan 1998) y la ADA en sus guías publicadas en el año 2000 (American Diabetes Association 2000). En este estudio, se encontró que la OR asociada a la categoría diagnóstica según criterios Carpenter y Coustan (Carpenter and Coustan 1982) era 1.44, lo que supone un riesgo inferior al 1.75 utilizado para definir el punto de corte de glucemia en los criterios propuestos por la IADPSG en 2010 fundamentados en el estudio HAPO (International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Consensus Panel et al. 2010). Basados en estos datos, se ha asumido que los criterios de la IADPSG (diagnóstico de DMG en un solo paso con una sobrecarga oral de glucosa [SOG] de 75g), diagnosticarían un grupo de gestantes con una morbilidad inferior a la que pretenden identificar a costa de un

incremento de la prevalencia de hiperglucemia gestacional probablemente superior al 17% (de Veciana et al. 1995).

Por otro lado, es importante reconocer la diabetes franca, no reconocida antes de la gestación, que según los criterios de la IADPSG incluye a aquellas mujeres con hiperglucemia marcada en la primera visita prenatal definida como: glucemia basal ≥ 126 mg/dl (7.0 mmol/l), HbA1c (HbA1c estandarizada para NGSP/DCCT en % e IFCC en mmol/mol) $\geq 6.5\%$ (47.5 mmol/mol) o glucemia plasmática al azar ≥ 200 mg/dl (11.1 mmol/l) tras confirmación con glucemia basal o HbA1c.

Tabla 1. Resumen criterios diagnósticos Diabetes Gestacional:

	SOG (g)	Glucemia basal (mg/dl)	1h (mg/dl)	2h (mg/dl)	3h (mg/dl)	Diagnostico
NDDG	100	≥ 105	≥ 190	≥ 165	≥ 145	2 +
Carpenter y Coustan (4th Workshop-Conference on GDM)	100	≥ 95	≥ 180	≥ 155	≥ 140	2 +
OMS	75	≥ 126		≥ 140		1 +
IADPSG	75	≥ 92 y < 126	≥ 180	≥ 153		1+

NDDG= national diabetes Data Group. GDM = gestational diabetes mellitus. OMS = organización mundial de la salud. IADPSG= Asociación Internacional de Grupos de Estudio de Diabetes y Embarazo.

Actualmente, con los criterios propuestos por el GEDE, en nuestro medio la diabetes mellitus gestacional complica aproximadamente el 8.8% de las gestaciones y se

relaciona con un incremento en el riesgo de la mayoría de resultados adversos perinatales (Ricart et al. 2005).

La mayor parte de estudios de los que disponemos en la actualidad acerca de diabetes gestacional han sido realizados en embarazos de feto único. Estos estudios han puesto de manifiesto una relación clara entre la DMG y un incremento en la morbi-mortalidad materno fetal. En la madre se relaciona con un incremento en la frecuencia de infecciones urinarias, candidiasis vaginal, estados hipertensivos del embarazo, polihidramnios y parto pretérmino. En el feto, como consecuencia del hiperinsulinismo fetal secundario a hiperglucemia materna existe un incremento de macrosomía (distocias, traumatismo obstétrico y aumento de la tasa de cesáreas), miocardiopatía hipertrófica e inmadurez fetal que puede manifestarse como síndrome de distrés respiratorio o alteraciones metabólicas que incluyen hipoglucemia, hipocalcemia, poliglobulia e hiperbilirrubinemia (Grupo Español de Diabetes y Embarazo (GEDE) 2015).

1.2 Embarazo múltiple

Los embarazos múltiples suponen el 2% de todos los nacimientos en España según datos publicados por González-González y colaboradores (González-González et al. 2006). La tasa de embarazos múltiples se ha incrementado en un 76% entre 1980 y 2009 en los países desarrollados de acuerdo al estudio publicado por Ananth y Chauhan (Ananth and Chauhan 2012). Dicho aumento en la frecuencia de embarazos múltiples se encuentra estrechamente relacionado con el incremento de la edad materna y la mayor disponibilidad de técnicas de reproducción asistida (TRA). Actualmente, los embarazos múltiples conseguidos por TRA suponen entre el 14.7 y el 29% de todos los embarazos múltiples dependiendo del país (Scholten et al. 2015).

Este incremento en la edad materna, tiene un papel fundamental en la aparición de la mayoría de complicaciones maternas asociadas al embarazo (DMG, hipertensión

gestacional, insuficiencia placentaria, etc.). Además, existe una mayor probabilidad de que existan otras patologías crónicas previas a la gestación, que podrían condicionar peores resultados perinatales.

La incidencia de trastornos hipertensivos del embarazo en la población obstétrica general española es del 2.55%, y su incidencia se incrementa en mayores de 35 años (Cortés Pérez et al. 2009). A pesar de que no disponemos de datos locales de la magnitud de dicho incremento, estudios realizados en Estados Unidos han descrito una incidencia de 5 - 10% en mujeres de más de 40 años y de hasta el 35% en mujeres de más de 50 años (Yogev et al. 2010). Aunque la prevalencia de los trastornos hipertensivos del embarazo tiene una clara relación medioambiental (factores étnicos, nutricionales, etc.) con la población estudiada, es evidente su relación con la edad materna.

Por su parte, los embarazos múltiples *per se* también condicionan un incremento en la frecuencia de la mayoría de complicaciones perinatales, tanto maternas como fetales en comparación con los embarazos únicos (Luke and Brown 2006; Sibai et al. 2000; Gezer et al. 2012). El aumento de la morbi-mortalidad neonatal está directamente ligado con la prematuridad, lo que condiciona una peor adaptación a la vida extra uterina. Las principales complicaciones observadas en recién nacido pretérmino en el periodo perinatal son: bajo peso, síndrome de distres respiratorio, hipoglucemia y la infección bacteriana (Altman et al. 2011). La incidencia de todas ellas disminuye a medida que la edad gestacional y el peso neonatal aumentan. Además, los recién nacidos prematuros de embarazos múltiples tienen un incremento adicional de mortalidad en comparación con los recién nacidos de embarazos únicos de igual edad gestacional (Yeo et al. 2015). Los estudios realizados hasta ahora en embarazos múltiples conseguidos por técnicas de reproducción asistida no han evidenciado un mayor riesgo de ninguno de los resultados perinatales más allá de aquellos relacionados con los embarazos múltiples y la edad materna (Schieve et al. 2002).

1.3 Diabetes Mellitus Gestacional en embarazos múltiples

Fisiopatológicamente cabría esperar que en embarazos múltiples dada la mayor ganancia ponderal materna y la mayor masa placentaria existente, los niveles de hormonas contrainsulares como el lactógeno placentario y progesterona podrían incrementar la frecuencia de diabetes mellitus gestacional.

En 1980 Spellacy y colaboradores, determinaron los niveles de lactógeno placentario, insulina y glucemia plasmática en respuesta a la infusión intravenosa de 25 g de glucosa y observaron que en los embarazos gemelares a pesar de existir niveles más elevados de lactógeno placentario tanto la glucemia como los niveles de insulina eran inferiores en todos los puntos de la curva en comparación con los embarazos únicos (Spellacy, Buhi, and Birk 1980). En 2002 un estudio en población japonesa, comparó los niveles de glucosa e insulina en respuesta a una SOG de 75 g realizada en el tercer trimestre (edad gestacional media 30 semanas). En esta cohorte de 63 embarazos gemelares vs. 3791 embarazos de feto único se observaron resultados similares: niveles de glucemia más bajos en los embarazos gemelares en ayunas y a los 30 minutos, y no encontraron diferencias estadísticamente significativas a 1 y 2 horas de la sobrecarga. Ninguna de las pacientes incluidas en el grupo de embarazo gemelar alcanzó los valores de glucemia especificados en embarazos de feto único para el diagnóstico de diabetes mellitus gestacional (Ihara et al. 2002).

La información disponible hasta este momento con respecto a la incidencia de diabetes mellitus en embarazos múltiples es contradictoria. Schwartz y colaboradores, en un estudio publicado en 1999 en el que se incluyeron 29644 pacientes, pusieron en evidencia una incidencia de DMG de 7.7% en los embarazos gemelares y 4.1% en los embarazos de feto único (Schwartz et al. 1999). Además, Sivan *et al.* en 2002 encontró una mayor frecuencia de DMG en embarazos triples en comparación con embarazos gemelares (tras fetorreducción) 22.3% vs. 5.8% evidenciando así la importancia del

volumen placentario en el desarrollo de alteraciones del metabolismo hidrocarbonado. Sin embargo, en este mismo estudio se describió que el peso neonatal de embarazos triples complicados con diabetes gestacional fue similar al de los recién nacidos de madres con embarazos triples con tolerancia a los hidratos de carbono normal (Sivan et al. 2002).

Un factor importante a considerar es que, al no existir puntos de corte específicos de las pruebas diagnósticas para embarazos múltiples, cabe la posibilidad de que el incremento en el diagnóstico se deba a un incremento fisiológico o adaptativo de los niveles de glucemia, que hasta la fecha no se ha comprobado que condicionen una repercusión importante en la morbilidad materno-fetal.

Además, estudios realizados por otros investigadores no han corroborado estos hallazgos. Henderson *et al.* en 1995 y Buhling *et al.* en 2003 describieron una incidencia de diabetes mellitus gestacional similar en embarazos gemelares en comparación con embarazos de feto único (Henderson et al. 1995; Buhling et al. 2003).

Con respecto a la influencia de la diabetes mellitus gestacional en el peso neonatal en embarazos múltiples, tampoco se ha observado una relación claramente establecida. Distintos estudios han encontrado resultados discordantes con respecto a su efecto sobre el peso neonatal, incluyendo macrosomía, restricción del crecimiento intrauterino y la discrepancia ponderal entre los fetos. Algunos estudios han descrito un incremento en el riesgo de macrosomía (González González et al. 2012; Luo et al. 2011) y de recién nacidos grandes para edad gestacional (GEG) (Lai et al. 2016); y otros, una disminución del riesgo de pequeño para edad gestacional (PEG) (Tward et al. 2016; Foeller et al. 2015; Okby et al. 2014).

Por otro lado, se ha propuesto que la DMG en los embarazos múltiples podría desempeñar un papel protector al favorecer el crecimiento fetal intrauterino, y por lo tanto, disminuir la frecuencia de recién nacidos de bajo peso (< 2500 g), PEG (< percentil

10 para edad gestacional) y PEG grave (< percentil 5 para edad gestacional) (González González et al. 2012; Tward et al. 2016; Foeller et al. 2015; Okby et al. 2014).

Existen dos estudios de base poblacional en los que se han comparado los resultados perinatales entre embarazos de feto único y embarazos gemelares. El primero, realizado en Estados Unidos de Norte América comparó la influencia de DMG vs. embarazos sin DMG, encontró que en los embarazos múltiples con diabetes mellitus gestacional se observa un menor incremento del riesgo de parto pretérmino y macrosomía, y un menor riesgo de test de Apgar bajo a los 5 minutos y de mortalidad neonatal (Luo et al. 2011). Lai y colaboradores, en un estudio similar llevado a cabo en Canadá, compararon los resultados perinatales de embarazos complicados con diabetes mellitus (tanto pregestacional como DMG) entre embarazos de feto único y embarazos gemelares, y describieron un incremento del riesgo de preeclampsia, una mayor tasa de cesárea y de recién nacidos GEG, sin embargo, estos riesgos eran en general de magnitud similar o inferior a los encontrados en embarazos de feto único (Lai et al. 2016). Estos hallazgos sugieren que la diabetes gestacional en embarazos múltiples parece ser “más leve” y tener un menor impacto en los resultados neonatales adversos.

Una reciente publicación de Tward y colaboradores, describió un crecimiento asimétrico determinado por el cociente del perímetro abdominal / el perímetro cefálico en la última ecografía prenatal en embarazos múltiples complicados con DMG (Tward et al. 2016). En este estudio se evidenció que este crecimiento asimétrico se correlacionaba con la glucemia plasmática en ayunas de la sobrecarga oral de glucosa diagnóstica. Así mismo, encontraron una mayor proporción de neonatos en los percentiles altos y una menor proporción en los percentiles bajos de peso al nacimiento.

A la luz de los datos disponibles, parece clara la influencia de la diabetes mellitus gestacional en los embarazos múltiples como factor promotor del crecimiento fetal. Sin embargo, dada la elevada prevalencia de prematuridad y retraso del crecimiento

intrauterino su impacto en la morbi-mortalidad neonatal no está clara.

Adicionalmente, en embarazos múltiples otro aspecto a considerar al valorar el peso neonatal es la existencia de discrepancia ponderal entre los recién nacidos. Una diferencia de peso de más del 20% entre los fetos gemelares se asocia con un incremento en la morbilidad y mortalidad neonatales, especialmente para el feto de menor peso (Gynecologists 1999). Existen varios factores de riesgo claramente identificados que favorecen esta discrepancia como la placentación monocorial, la insuficiencia placentaria, los trastornos hipertensivos del embarazo, las malformaciones congénitas fetales y el síndrome de transfusión feto-fetal (Victoria, Mora, and Arias 2001). Los estudios publicados hasta este momento, no han encontrado que el diagnóstico de diabetes gestacional incremente el riesgo de discrepancia de peso neonatal (Klein et al. 2010; Fox et al. 2011). Incluso se ha propuesto que la DMG podría tener un efecto regulador en la discrepancia de peso (Simoes et al. 2011).

1.4 Reclasificación metabólica postparto

1.4.1 Alteraciones del metabolismo hidrocarbonado

El diagnóstico de DMG e incluso las alteraciones leves de la glucosa se asocian con un incremento del riesgo para desarrollar diabetes mellitus tipo 2 (DM2) en los años sucesivos al embarazo índice como ha sido demostrado por múltiples estudios, resumidos en un meta-análisis publicado por Bellamy y colaboradores en 2009 (Bellamy et al. 2009).

Pallardo, *et al.*, encontraron como factores predictores para desarrollar DM2 en el postparto, la obesidad pregestacional, la severidad de la diabetes mellitus gestacional (determinada por el número de puntos anormales en la sobrecarga oral de glucosa al diagnóstico), y el grado de disfunción pancreática medida a través de la relación entre

Peptido-C / glucemia durante el embarazo (F. Pallardo et al. 1999). En este estudio, las mujeres que fueron diagnosticadas de diabetes en el postparto presentaron un mayor número de puntos alterados en la sobrecarga oral de glucosa al diagnóstico de DMG y niveles más elevados de glucemia plasmática en todos los puntos de la SOG. La prevalencia de DM2 fue mayor en aquellas mujeres con glucemias basales más elevadas y HbA1c mayor. Además, se evidenciaron niveles de péptido C basales más bajos y la ratio péptico-C / glucosa también fue menor. Demostrando así, que el grado de disfunción de la célula β durante el embarazo incrementa el riesgo de desarrollar DM2 en el postparto.

La obesidad materna, por su parte, desempeña un papel decisivo en la evolución postparto. La obesidad, definida como un índice de masa corporal: $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$, y especialmente la obesidad abdominal, se relaciona con la aparición de resistencia periférica a la insulina, hecho que con frecuencia es un estadio previo al desarrollo de diabetes mellitus tipo 2. Además, la insulinoresistencia y la hiperinsulinemia compensadora; así como, la hiperglucemia *per se* ocasionan un incremento de adipokinas proinflamatorias que pueden causar disfunción endotelial, dislipemia e hipertensión arterial que finalmente desencadenan la aparición enfermedad cardiovascular aterosclerótica (Heitritter et al. 2005; Shoelson, Lee, and Goldfine 2006).

La obesidad pregestacional, es asimismo, el principal factor de riesgo para el diagnóstico de DMG como ha sido descrito por varios autores (Catalano 2007; Pallardo, Luis Felipe; González, Antonio; Herranz, Lucrecia; Jáñez 2008; Galtier et al. 2008; Baker and Haeri 2012). En las últimas décadas se han incrementado la frecuencia tanto de obesidad como de diabetes mellitus gestacional. La coexistencia de estas dos patologías se asocia con un incremento de riesgo adicional para la detección de DM2 (F. Pallardo et al. 1999; Baptiste-Roberts et al. 2009), y síndrome metabólico en el postparto (Barquiel et al. 2014; Xu et al. 2014).

De esta manera, la obesidad pregestacional, cada vez más elevada en mujeres en edad reproductiva, condiciona una mayor prevalencia de diabetes en el embarazo, y en el postparto un mayor riesgo para la persistencia de alteraciones del metabolismo hidrocarbonado y síndrome metabólico.

Se ha observado que la existencia conjunta de estos dos trastornos, obesidad y DMG, incrementa el riesgo de desarrollar síndrome metabólico en el postparto 7 veces en comparación con las mujeres que han tenido DMG y normopeso (Lauenborg et al. 2005); y hasta 26 veces en comparación con mujeres con tolerancia normal a la glucosa durante el embarazo (Verma et al. 2002; Vohr and Boney 2008).

Un estudio previo en población española publicado por Caimari y colaboradores, comparó la incidencia de las alteraciones del metabolismo hidrocarbonado en el postparto de embarazos únicos y múltiples complicados con DMG a largo plazo. Se observó que el antecedente de embarazo múltiple no era un factor de riesgo independiente para el desarrollo de glucosa basal alterada, intolerancia a los hidratos de carbono o diabetes mellitus tipo 2. Es importante recalcar que en este estudio se observó una tasa de progresión a DM2 en los embarazos múltiples de 1.8% en comparación con 17.9% en los embarazos de feto único, aunque no se alcanzó significación estadística en dicha diferencia debido al tamaño muestral (1596 embarazos únicos y 73 embarazos múltiples) (Caimari et al. 2016).

1.4.2 Riesgo cardiovascular: Síndrome metabólico

Múltiples estudios han puesto de manifiesto la relación entre el diagnóstico de diabetes mellitus gestacional y el desarrollo posterior de síndrome metabólico. Este riesgo que ya está presente 3 meses tras el parto, (Barquiel et al. 2014; Retnakaran, Qi, Connelly, Sermer, Zinman, et al. 2010), se incrementa progresivamente en los años sucesivos al

embarazo índice, como se ha reflejado en estudios de más de 10 años de seguimiento (Verma et al. 2002; Lauenborg et al. 2005; Vohr and Boney 2008; Xu et al. 2014). Lo que ha puesto en evidencia que estas mujeres pertenecen a un grupo de alto riesgo a largo plazo para presentar enfermedad cardiovascular (Bellamy et al. 2009; Malcolm 2012; Carr et al. 2006; Freire et al. 2012; Retnakaran and Shah 2009; Retnakaran, Qi, Connelly, Sermer, Hanley, et al. 2010; L. F. Pallardo et al. 2003).

El síndrome metabólico hace referencia a la presentación conjunta de varios desórdenes metabólicos, que incluyen la obesidad abdominal, alteración de la glucosa, dislipemia y/o hipertensión arterial (Alberti et al. 2009). Existen múltiples definiciones de síndrome metabólico, la primera de las cuales fue propuesta por la OMS en 1998 (WHO 1998). Estos criterios pronto fueron reemplazados debido a la dificultad clínica que existía debido a que entre sus criterios diagnósticos se incluía la realización de un clamp euglucémico para determinar la resistencia a la insulina. El Grupo Europeo para el estudio de la Resistencia a la Insulina EGIR modificó los criterios de la OMS sustituyendo el clamp euglucémico por la determinación de insulina en ayunas para determinar la resistencia a la insulina (Balkau et al. 2002).

Posteriormente el *National Cholesterol Education Program*: NCEP introdujo los criterios del *Adult Treatment Panel* (ATPIII) que actualmente son los más utilizados en práctica clínica habitual gracias a que no incluyen la determinación de insulina, por lo que resultan fácilmente aplicables (Expert Panel on Detection, Evaluation 2001).

Finalmente, la *International Diabetes Federation*: IDF ha propuesto criterios diagnósticos en los que la obesidad abdominal es un requisito indispensable para el diagnóstico y además incluye puntos de corte específicos para los distintos grupos étnicos (IDF 2005).

A partir de estos estudios, en 2009 se publicó un documento de consenso que intenta armonizar las diferentes definiciones, y que fue avalado por múltiples asociaciones

científicas internacionales (*Federación Internacional de Diabetes, Asociación Americana del Corazón, Federación Mundial del Corazón, Asociación Internacional para el Estudio de la Obesidad*, entre otras) (Alberti et al. 2009). En este documento se establecen como criterios diagnósticos los propuestos por la IDF en 2006 pero reconoce que el riesgo asociado con el perímetro de cintura es distinto dependiendo de la población de referencia. Además, el diagnóstico se basa en la concurrencia de 3 o más de los criterios citados, sin que ninguno de ellos sea obligatorio. (Tabla 2).

Aunque sigue habiendo controversia acerca de si se trata de una entidad nosológica independiente o no, su diagnóstico se relaciona con un mayor riesgo para el desarrollo de DM2 y enfermedad cardiovascular, y su prevalencia va en aumento tanto en las sociedades occidentales como en países en vías de desarrollo (Grundy 2007).

En España, la prevalencia de síndrome metabólico en mujeres menores de 40 años se encuentra alrededor del 10% en la población general según los datos reportados por el Grupo europeo para el estudio de la insulino resistencia y el estudio VIVA: Patrón de agregación y análisis factorial de los factores de riesgo cardiovascular integrantes del síndrome metabólico en población española no diabética (Gabriel Sánchez et al. 2009). En el postparto de un embarazo complicado con diabetes gestacional la incidencia reportada de síndrome metabólico es de 9.3 - 20% (Castro Dufourny et al. 2009; Barquiel et al. 2014; Retnakaran, Qi, Connelly, Sermer, Zinman, et al. 2010) dependiendo de los criterios diagnósticos utilizados y la población estudiada, con una tendencia ascendente llegando al 27-45% en el seguimiento a largo plazo (> 10 años), en comparación con 0 - 10% después de un embarazo con tolerancia a la glucosa normal (Lauenborg et al. 2005; Vohr and Boney 2008; Retnakaran, Qi, Connelly, Sermer, Zinman, et al. 2010).

Tabla 2. Criterios diagnósticos de síndrome metabólico:

Parámetros	OMS 1998	EGIR 1999	NCEP – ATP III 2001	IDF 2006
Criterio indispensable	Insulino reistencia en el cuartil superior. Diabetes, glucosa basal alterada o intolerancia a los hidratos de carbono.	Insulino resistencia o insulinemia en ayunas en el cuartil superior.	Ninguno	Perímetro abdominal > 94 cm en hombres, >80 cm en mujeres. IMC $\geq 30\text{kg/m}^2$
Criterios diagnósticos	≥ 2	≥ 2	≥ 3	≥ 2
Glucosa		$\geq 110\text{ mg/dL}$	$\geq 110\text{ mg/dL}$	$\geq 100\text{ mg/dL}$, diagnóstico de DM2 o tratamiento hipoglucemiante.
Colesterol HDL	$\leq 35\text{ mg/dL}$ en hombres y $\leq 39\text{ mg/dL}$ en mujeres.	$\leq 35\text{ mg/dL}$ en hombres y $\leq 39\text{ mg/dL}$ en mujeres.	$< 40\text{ mg/dL}$ en hombres y $< 50\text{ mg/dL}$ en mujeres.	$\leq 40\text{ mg/dL}$ en hombres y $\leq 50\text{ mg/dL}$ en mujeres o tratamiento para dislipemia
Triglicéridos	$\geq 150\text{ mg/dL}$	$\geq 150\text{ mg/dL}$	$\geq 150\text{ mg/dL}$	$\geq 150\text{ mg/dL}$ o tratamiento para hipertrigliceridemia
Obesidad	IMC $> 30\text{ kg/m}^2$ y/o cociente cintura/cadera > 0.90 en hombres y > 0.85 en mujeres.	IMC $> 30\text{ kg/m}^2$ y/o cociente cintura/cadera > 0.90 en hombres y > 0.85 en mujeres.	Perímetro abdominal $\geq 102\text{ cm}$ en hombres, $\geq 88\text{ cm}$ en mujeres.	
Hipertensión	$\geq 140/90\text{ mmHg}$.	$\geq 140/90\text{ mmHg}$.	$\geq 130/85\text{ mmHg}$.	$\geq 130/85\text{ mmHg}$ o tratamiento antihipertensivo.
Otros	Tasa de excreción de albúmina $> 20\text{ }\mu\text{g/min}$		Perímetro abdominal en pacientes de Asia: $> 90\text{ cm}$ en hombres, $> 80\text{ cm}$ en mujeres.	Perímetro abdominal en pacientes de Sur de Asia, China y Japón: $> 90\text{ cm}$ en hombres, $> 80\text{ cm}$ en mujeres.

OMS: organización mundial de la salud. EGIR: Grupo Europeo para el estudio de la Resistencia a la Insulina. NCEP- ATP III: National Cholesterol Education Program: Adult Treatment Panel III. IDF: International Diabetes Federation. IMC: índice de masa corporal.

1.5 Puntos de controversia

Debido a que los embarazos múltiples tienen una prevalencia emergente, diversos aspectos de aquellos complicados con DMG no han sido esclarecidos todavía. No existen puntos de corte específicos para el diagnóstico; y existe controversia, acerca del impacto de la diabetes mellitus gestacional en relación con el peso y las alteraciones metabólicas neonatales, como ha sido comentado anteriormente. Tampoco disponemos de información acerca del efecto del tratamiento recibido, el control glucémico alcanzado, o la severidad del trastorno en los resultados obstétricos y perinatales en embarazos gemelares complicados con diabetes mellitus en comparación a los observados en embarazos únicos.

Del mismo modo, hay poca información sobre la evolución postparto de mujeres con antecedente de DMG en un embarazo múltiple. Aunque en términos generales se ha propuesto que el trastorno metabólico en mujeres con DMG y embarazos múltiples es más leve en comparación con los embarazos únicos afectados por esta patología en cuanto a los resultados neonatales, queda por determinar si la prevalencia de alteraciones del metabolismo hidrocarbonado o su severidad, y/o de síndrome metabólico es distinta en este subgrupo de mujeres.

OBJETIVOS

2. OBJETIVOS:

1. Evaluar la influencia de la diabetes mellitus gestacional en el peso neonatal y la discrepancia de peso neonatal en embarazos gemelares.
2. Comparar el efecto del control metabólico de la diabetes mellitus gestacional en el peso del recién nacido y las complicaciones metabólicas neonatales en embarazos únicos y gemelares.
3. Comparar el riesgo de síndrome metabólico y alteraciones del metabolismo de la glucosa en la primera visita postparto en embarazos únicos y gemelares.

MATERIAL Y MÉTODOS

3. MATERIAL Y MÉTODOS:

3.1 Conceptos y definiciones

Hemos realizado tres estudios observacionales retrospectivos llevados a cabo en la Unidad de Diabetes y Embarazo del Hospital Universitario La Paz. Las mujeres incluidas fueron atendidas durante el embarazo y asistidas en el parto en nuestro centro. Para el tercer estudio se incluyeron a las pacientes que además acudieron a la primera revisión postparto tras el embarazo índice complicado con diabetes mellitus gestacional.

Las pacientes con diabetes mellitus tipo 1 (DM1) o tipo 2 (DM2) pregestacional fueron excluidas. En el tercer estudio, también se excluyeron a aquellas mujeres con diagnóstico postparto de diabetes mellitus.

En los dos primeros estudios, en los que se valoraron a los neonatos, se excluyeron a los recién nacidos de peso menor de 0.5 kg y de edad gestacional al parto menor de 24 semanas.

El diagnóstico de DMG se realizó con una estrategia en dos pasos. Cribado universal en la semana 24-28 de gestación o en el primer trimestre en mujeres con factores de riesgo (edad materna > 35 años, obesidad pregestacional, antecedente personal de diabetes mellitus gestacional o hijo macrosómico, familiar de primer grado con diabetes mellitus). En los casos positivos (glucosa plasmática a la 1ª hora \geq 140 mg/dl en sobrecarga oral de glucosa con 50 g); se realizó una SOG con 100 g. El diagnóstico de DMG se hizo según los criterios del National Diabetes Data Group (National diabetes Data Group 1979). Además, se registró la edad gestacional al diagnóstico de DMG.

La edad gestacional se determinó en embarazos espontáneos a partir de la fecha de última menstruación corregida por ecografía de primer trimestre. En embarazos

conseguidos por técnicas de reproducción asistida se utilizó la fecha de recuperación de ovocitos corregida por ecografía de primer trimestre.

El IMC pregestacional se calculó con el peso referido en la primera visita y talla medida. Las mujeres fueron clasificadas según su IMC pregestacional: bajo peso (IMC inferior a 18.5 kg/m²), peso normal (IMC 18.5 - 24.9 kg/m²), sobrepeso (IMC 25 - 29.9 kg/m²) y obesidad (IMC 30 kg/m² o mayor)(WHO 2000). La ganancia ponderal materna se calculó como la diferencia entre el peso referido pregestacional y el peso determinado en la última visita prenatal.

Todas las mujeres diagnosticadas de diabetes mellitus gestacional recibieron consejo dietético impartido por enfermeras cualificadas basado en el IMC y la actividad física habitual (25-40 kcal/kg/día). En ausencia de contraindicaciones, se recomendó a todas las mujeres caminar con intensidad moderada durante 1h al día. Se recomendó preservar la composición de dieta equilibrada y mantenerse físicamente activas tras el parto.

Durante la gestación, las determinaciones de glucosa capilar fueron evaluadas cada 2-3 semanas en visitas médicas. Se agregó insulina al tratamiento dietético si la glucosa en ayunas era ≥ 95 mg/dl o ≥ 120 mg/dl 2 horas postprandial. En nuestro centro no se utiliza ningún fármaco oral para el control de la glucemia. Se determinó la HbA1c mensualmente desde el diagnóstico de DMG.

La glucosa sérica se midió por el método de la glucosa oxidasa (Hitachi 717, Boehringer, Mannheim, Alemania). HbA1c se determinó por cromatografía líquida de alto rendimiento en auto analizadores Diamat y Variant (Bio-Rad, Richmond, CA) con resultados intercambiables calibrados para el rango de normalidad de acuerdo al Diabetes Control and Complications Trial (Little and Sacks 2009; Hoelzel et al. 2004; Berg and Sacks 2008). Los niveles de triglicéridos plasmáticos y colesterol HDL fueron medidos por métodos colorimétricos inmunoenzimáticos (Olympus AU5400,

O'Callaghan's Mills, Irlanda). La insulina sérica fue determinada por ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas (ST AIA-pack IRI, Tosoh Bioscience, South San Francisco, CA). Todas las mediciones bioquímicas fueron realizadas después de ayuno nocturno.

Se utilizaron las tablas de peso neonatales españolas ("3073-Tablas @ Www.menarini.es" 2017) para embarazos de feto único y gemelares para determinar el índice ponderal fetal (IPF: peso real al nacer / percentil 50 de peso para la edad gestacional) (F. Pallardo et al. 1999), recién nacidos GEG (peso neonatal > percentil 90 o al menos un gemelo con peso > percentil 90), recién nacidos PEG (peso neonatal < percentil 10 o al menos un gemelo con peso < percentil 10), recién nacidos PEG grave (peso neonatal < percentil 5 o al menos un gemelo con peso < percentil 5) y macrosomía (peso neonatal > percentil 95 o al menos un gemelo con peso > percentil 95) (González González et al. 2012; Fox et al. 2011; Hamilton et al. 1998).

Se definió como hipertensión inducida por el embarazo la presencia de presión arterial sistólica ≥ 140 mmHg o presión arterial diastólica ≥ 90 mmHg después de las 20 semanas de gestación y preeclampsia si se acompañara de proteinuria ≥ 30 mg/mmol creatinina (Lindheimer, Taler, and Cunningham 2008).

En los embarazos gemelares la corionicidad (mono / bicorial) fue evaluada por ecografía y confirmada tras el alumbramiento por obstetras y por informes de patología, en los casos disponibles.

También documentamos otras variables maternas, incluyendo: hábito tabáquico, método de concepción (espontáneo, utilización de técnicas de reproducción asistida), paridad, trastornos hipertensivos del embarazo, edad gestacional al parto, parto prematuro (antes de las 37 semanas de gestación), y parto pretérmino temprano (antes de las 34 semanas de gestación), vía del parto.

Además, registramos las complicaciones neonatales relacionadas con la diabetes mellitus gestacional (Pallardo, Luis Felipe; González, Antonio; Herranz, Lucrecia; Jáñez

2008): síndrome de distrés respiratorio, trauma obstétrico, malformaciones congénitas graves (aquellas que causaran muerte neonatal, discapacidad significativa o requirieran cirugía mayor para su corrección (González González et al. 2012)), sepsis neonatal y muerte neonatal. También documentamos las complicaciones de origen metabólico, incluyendo: hipocalcemia (calcio sérico menor de 7 mg/dL o calcio iónico menor de 4 mg/dL), hipoglucemia (menor de 40 mg/dL en las primeras 24 horas de vida), poliglobulia (hematocrito venoso mayor 65%), e hiperbilirrubinemia (según edad gestacional y tiempo de vida extra uterina)(American Academy of Pediatrics Subcommittee on Hyperbilirubinemia 2004).

Para el análisis estadístico se consideró un embarazo gemelar complicado como una unidad con uno o ambos gemelos afectados. Las comparaciones entre los grupos de estudio se realizaron usando la t de Student para variables cuantitativas y la Chi cuadrado o test exacto de Fisher para las variables categóricas. Los test estadísticos utilizados específicamente en cada estudio se describen en el apartado correspondiente. Se utilizó SPSS versión 20 (Chicago, IL, USA) para el análisis de datos. La significación estadística se fijó en valores de $p < 0.050$.

3.2 Primera Parte: Influencia de la Diabetes Mellitus Gestacional en el peso neonatal de embarazos gemelares.

En este estudio se incluyeron 106 mujeres con embarazos gemelares complicados con diabetes mellitus gestacional atendidas en el periodo enero 1999 – junio 2011. Los controles fueron seleccionados aleatoriamente con una proporción 2:1, apareados por edad materna y año del parto entre los embarazos gemelares no complicados con DMG que recibieron asistencia para el parto en nuestro centro durante el periodo del estudio (n = 2106).

De los 212 controles gemelares inicialmente seleccionados, se excluyeron 38: 19 por DMG con seguimiento en otros centros, 1 embarazo que no realizó el cribado para DMG, 2 con cribado positivo y sin SOG 100 g, 1 paciente con diabetes tipo 1, 1 parto extrahospitalario y 14 sin información clínica completa. También fueron excluidos 9 casos de fetorreducción en el primero y segundo trimestres (2 en el grupo DMG y 7 en el grupo control). Finalmente, el análisis incluyó 106 mujeres diagnosticadas de DMG y 166 controles con tolerancia a los hidratos de carbono normal. Por lo tanto, la proporción final de casos / controles fue 1:1.5.

El peso materno pregestacional no fue registrado de forma sistemática en el grupo control (debido a que no todas las pacientes fueron seguidas durante el embarazo en este centro), por lo tanto, para el análisis del impacto del IMC comparamos 106 casos y únicamente 93 controles.

La variable principal de comparación fue la incidencia de recién nacidos GEG entre los grupos de estudio. También se analizaron otras variables de peso neonatal, que incluyeron: macrosomía, PEG, PEG grave y la discrepancia ponderal entre los gemelos. La discrepancia ponderal se definió como una diferencia de peso neonatal de más del 20% entre los dos recién nacidos (11,16).

Se utilizó una regresión logística múltiple ajustada para analizar la influencia de posibles factores de confusión en la asociación entre DMG y las variables de peso neonatal. Se consideraron factores de confusión la edad materna, el IMC pregestacional, la hipertensión arterial y preeclampsia, el hábito tabáquico, la corionicidad, el método de concepción, las malformaciones fetales graves, el parto prematuro temprano y la paridad.

Para analizar la influencia del control glucémico durante el embarazo se determinó el coeficiente de correlación de Pearson para medir la relación entre la HbA1c media del

tercer trimestre con el porcentaje de la discrepancia de peso y el IPF neonatal. Además, se analizaron las variables de peso neonatal en el subgrupo de pacientes que precisaron insulina.

3.3 Segunda Parte: Diabetes Mellitus gestacional: control glucémico durante la gestación y resultados neonatales de embarazos gemelares y de feto único.

Este estudio incluyó 360 mujeres: 120 embarazos gemelares y 240 embarazos de feto único en el periodo enero 1999 – diciembre de 2012. Los controles fueron apareados por edad materna y año del parto entre 1436 embarazos únicos complicados con DMG, en una proporción 2:1.

Además de la ganancia ponderal materna, se calculó la tasa de ganancia de peso materno como: aumento ponderal materna – peso neonatal / total semanas gestación (Herranz et al. 2007).

Analizamos el efecto del control glucémico DMG en el peso neonatal (IPF, GEG, macrosomía PEG y PEG grave) y las complicaciones de origen metabólico fetales (hipocalcemia, hipoglucemia, poliglobulia y/o hiperbilirrubinemia) entre embarazos gemelares y de feto único.

Se definió como mal control metabólico a los valores promedio de HbA1c del tercer trimestre por encima del tercer cuartil [(mediana 5.1% (32mmol/mol), (rango intercuartílico 4.9–5.4%, 30–36mmol/mol)]. Para analizar la influencia del control glucémico durante el embarazo se determinó el coeficiente de correlación de Pearson para medir la relación entre IPF con la glucosa en ayunas en la SOG al diagnóstico y con la HbA1c media del tercer trimestre. También se realizó un sub-análisis de la incidencia de complicaciones de origen metabólico fetales en las pacientes con mal

control metabólico (HbA1c del tercer trimestre por encima del tercer cuartil [$> 5.4\%$, 36mmol/mol]). Además, se analizaron las variables de peso neonatal en el subgrupo de pacientes que precisaron insulina.

Se utilizó una regresión logística múltiple ajustada para evaluar la influencia de posibles factores de confusión en la asociación entre gestación múltiple y peso al nacimiento (ajustada por IMC materno antes del embarazo, tasa de ganancia ponderal materna, parto prematuro, malformaciones fetales severas, corionicidad, hipertensión o preeclamsia, hábito de fumar y paridad); y entre gestación múltiple y las complicaciones neonatales (edad materna, IMC materno antes del embarazo, tasa de ganancia ponderal materna, edad gestacional al parto, malformaciones fetales severas, corionicidad, hipertensión o preeclamsia, hábito de fumar, vía del parto y paridad).

3.4 Tercera Parte: Síndrome metabólico y alteración del metabolismo hidrocarbonada en el postparto de embarazos gemelares complicados con diabetes gestacional: ¿es comparable el riesgo al de los embarazos únicos?

Se incluyeron 186 mujeres que fueron seguidas durante el embarazo y asistieron a la visita postparto. 131 embarazos gemelares fueron atendidos durante el periodo enero 1991 – diciembre 2015, 64 (48.9%) acudieron a la revisión postparto. Seleccionamos 128 mujeres con un embarazo único previo como controles en una proporción 2:1 apareados por edad materna y año del parto entre 2883 embarazos únicos complicados con DMG atendidas durante ese mismo periodo en nuestro centro.

Se excluyeron 2 pacientes en el grupo de embarazo múltiple y 4 en el grupo control por DM1 o DM2. Finalmente, el estudio incluyó 62 mujeres con un embarazo índice gemelar y 124 embarazos de feto único como controles. La visita postparto fue sistemáticamente programada para todas las mujeres diagnosticadas de DMG.

La severidad de la DMG se determinó a través de la glucemia en ayunas y el área bajo la curva de tolerancia a la glucosa al diagnóstico de diabetes mellitus gestacional. El área bajo la curva fue calculado con el método trapezoidal $[(\text{glucosa en ayunas} + 2 \cdot \text{glucemia 1h} + 2 \cdot \text{glucemia 2h} + \text{glucemia 3h})/2]$. La HbA1c media del tercer trimestre también fue considerada como parámetro de control glucémico. Determinamos como punto de corte para definir mal control metabólico a los valores por encima del tercer cuartil tanto para el área bajo la curva de la SOG, como para los niveles de HbA1c.

Calculamos además, la tasa de ganancia de masa gestacional determinada por la proporción entre la ganancia ponderal total materna / la media de ganancia ponderal recomendada, para cada categoría de IMC pregestacional (Barquiel et al. 2014; IOM (Institute of Medicine) and National Research Council (US). 2009; Rasmussen et al. 2010). Consideramos ganancia ponderal excesiva si se sobrepasara el límite superior de la recomendación de ganancia ponderal según IMC pregestacional:

- Normopeso: > 16 kg en embarazos de feto único o > 25 kg en embarazos gemelares.
- Sobrepeso: > 11.5 kg en embarazos de feto único o > 23 kg en embarazos gemelares.
- Obesidad: > 9 kg en embarazos de feto único o > 19 kg en embarazos gemelares.

La revisión postparto llevó a cabo tres meses tras el parto o al finalizar la lactancia. Se realizó una evaluación metabólica, y el diagnóstico de síndrome metabólico se realizó según los criterios propuestos en el documento de consenso de 2009 (Alberti et al. 2009). Consideramos un diagnóstico positivo si coinciden al menos tres de los siguientes criterios diagnósticos: glucosa sérica en ayunas ≥ 100 mg/dL, circunferencia de cintura ≥ 88 cm, triglicéridos plasmáticos ≥ 150 mg/dL, colesterol HDL plasmático \leq

50 mg/dL, y tensión arterial ≥ 130 y/o 85 mmHg. La tolerancia a la glucosa se evaluó mediante una SOG 75 g, con determinación de glucemia plasmática a 30 minutos, 1 hora y 2 horas. Se definió la alteración del metabolismo hidrocarbonado a la presencia de cualquier alteración de la glucosa, incluyendo: glucosa basal alterada (≥ 100 mg/dL), e intolerancia a los hidratos de carbono (glucosa plasmática 2h (≥ 140 mg/dL). La circunferencia de cintura se midió en el punto medio entre la décima costilla y la espina iliaca antero superior. Las determinaciones de tensión arterial fueron tomadas en dos ocasiones, tras 5 minutos de reposo, y el valor medio fue registrado.

Realizamos una regresión múltiple ajustada para obtener los principales predictores de síndrome metabólico y alteraciones del metabolismo de la glucosa postparto. Se consideraron como posibles factores de modificadores: el embarazo múltiple, la edad materna, las técnicas de reproducción asistida, tasa de ganancia de masa gestacional, la ganancia ponderal excesiva, los trastornos hipertensivos del embarazo, la glucosa basal al diagnóstico de DMG, el área bajo la curva de la SOG, la HbA1c media del tercer trimestre, el hábito tabáquico, la historia familiar de diabetes y el diagnóstico de DMG en una gestación previa.

RESULTADOS

4. RESULTADOS:

4.1 RESUMEN PRIMERA PARTE

Influencia de la Diabetes Mellitus Gestacional en el peso neonatal de embarazos gemelares.

Diabet. Med. 31, 1651–1656 (2014)

La diabetes mellitus gestacional es una de las complicaciones más frecuentes del embarazo. El impacto de la DMG en el peso neonatal, la macrosomía, y la discrepancia de peso entre gemelos no ha sido claramente establecida.

El objetivo de este estudio fue evaluar el efecto de la hiperglucemia materna y el control metabólico durante el embarazo en el peso neonatal en embarazos gemelares complicados con diabetes mellitus gestacional en comparación con los embarazos gemelares sin DMG.

En nuestra población de estudio el diagnóstico de hipertensión arterial gestacional y preeclampsia fue significativamente mayor en el grupo de pacientes con diabetes mellitus gestacional (21.5% vs. 6.3%, $p = 0.007$ and 6.2% vs. 0%, $p = 0.025$). No hubo diferencias en la incidencia de macrosomía (5.7% vs. 7.2%, $p = 0.803$), recién nacidos grandes para edad gestacional (10.3% vs. 13.2%, $p = 0.570$), pequeños para edad gestacional (10.3% vs. 12.0%, $p = 0.701$), pequeños para edad gestacional grave (6.6% vs. 7.8%, $p = 0.814$), o discrepancia de peso entre los dos gemelos (20.6% vs. 15.2%, $p = 0.320$) en el grupo de diabetes mellitus gestacional en comparación con los embarazos gemelares sin diabetes.

Tampoco observamos diferencias al comparar los embarazos con diabetes mellitus gestacional que precisaron tratamiento con insulina para alcanzar un adecuado control glucémico y aquellos que recibieron únicamente tratamiento dietético para ninguna de

las variables de peso neonatal. No se observó una correlación entre la HbA1c del tercer trimestre y el peso neonatal o el índice ponderal fetal.

En conclusión, en nuestro grupo de estudio la diabetes mellitus gestacional no incrementó el riesgo de macrosomía o discrepancia de peso en los recién nacidos de embarazos gemelares. Además, el control glucémico materno no influyó la tasa de ninguna de las variables de peso neonatal. En los embarazos múltiples complicados con diabetes mellitus gestacional observamos un incremento de hipertensión gestacional y preeclampsia.

Research: Complications

Influence of gestational diabetes mellitus on neonatal weight outcome in twin pregnancies

M. A. Guillén¹, L. Herranz¹, B. Barquiel¹, N. Hillman¹, M. A. Burgos² and L. F. Pallardo¹

¹Division of Diabetes, Department of Endocrinology and Nutrition and ²Department of Obstetrics and Gynecology, Hospital Universitario La Paz, Madrid, Spain

Accepted 8 June 2014

Abstract

Aims To evaluate the influence of gestational diabetes mellitus on neonatal birthweight, macrosomia and weight discrepancy in twin neonates.

Methods An observational retrospective study was performed. One hundred and six women with gestational diabetes and twin pregnancy and 166 twin controls who delivered viable fetuses > 24 weeks were included. Impact of maternal pre-pregnancy BMI, smoking habit, method of conception, chorionicity, gestational age at delivery, mode of delivery and hypertensive complications were also analysed. The effect of maternal hyperglycaemia and metabolic control in gestational diabetes pregnancies was assessed.

Results Gestational hypertension and pre-eclampsia were significantly higher in the group with gestational diabetes (21.5% vs. 6.3%, $P = 0.007$ and 6.2% vs. 0%, $P = 0.025$). There were no differences in the incidence of macrosomia (5.7% vs. 7.2%, $P = 0.803$), large for gestational age (10.3% vs. 13.2%, $P = 0.570$), small for gestational age (10.3% vs. 12.0%, $P = 0.701$), severely small for gestational age (6.6% vs. 7.8%, $P = 0.814$) or weight discrepancy (20.6% vs. 15.2%, $P = 0.320$) in the group with gestational diabetes compared with twin pregnancies without diabetes. There were no differences when comparing insulin-requiring gestational diabetes pregnancies and twins without diabetes for any of the neonatal weight outcomes. There was no relationship between third trimester HbA_{1c} and neonatal birthweight or infant birthweight ratio.

Conclusion Gestational diabetes did not increase the risk of macrosomia or weight discrepancy of twin newborns. Furthermore, glycaemic control did not influence the rate of any of the weight outcomes in our study population. In twin pregnancies, gestational diabetes was associated with a higher risk of gestational hypertension and pre-eclampsia.

Diabet. Med. 31, 1651–1656 (2014)

Introduction

Gestational diabetes mellitus complicates approximately 8.8% of all pregnancies in Spain, with an even higher prevalence in many other geographical areas, depending on the diagnostic criteria applied [1,2]. It is associated with a higher risk of adverse perinatal outcomes.

Multiple birth rate is approximately 2% of all births in Spain [3,4], with an increasing trend in the last decades because of rising maternal age and the increased use of fertility treatments. Twin pregnancies have a higher risk for most adverse outcomes compared with singleton pregnancies [5].

Although gestational diabetes is clearly associated with macrosomia, its influence on weight outcome (including macrosomia, growth restriction and growth discrepancy) in

twin pregnancies remains controversial. While some studies have found an increased risk for macrosomia in twin gestational diabetes pregnancies [4], other studies do not support an adverse effect of gestational diabetes on birthweight in twin pregnancies [6–9]. In fact, a reduced risk for small for gestational age has been reported [4].

Birthweight discrepancy in twin pregnancies is associated with increased morbidity and mortality. Some risk factors such as chorionicity, placental insufficiency, maternal hypertensive disorders, fetal malformations and fetofetal transfusion syndrome have been recognized [10]. Maternal gestational diabetes does not seem to increase the risk of birthweight discordance [7,11] and an apparent balancing effect on growth discrepancy has been proposed [6].

There is no information regarding the impact of glycaemic control on birthweight outcomes in twin gestational diabetes pregnancies, therefore we aimed to evaluate the influence of

Correspondence to: María A. Guillén. E-mail: magu_guillen_s@hotmail.com

What's new?

- Although gestational diabetes mellitus is clearly associated with macrosomia, its influence on weight outcome (including macrosomia, growth restriction and growth discrepancy) in twin pregnancies remains controversial.
- In our study population, there were no differences in the incidence of macrosomia, large for gestational age, small for gestational age; severely small for gestational age or weight discrepancy between twin pregnancies complicated by gestational diabetes and controls. Neither were there differences when comparing insulin-requiring gestational diabetes pregnancies and the control group for any of the neonatal weight outcomes. There was no relationship between third trimester HbA_{1c} and neonatal birthweight or infant birthweight ratio.
- Maternal mild hyperglycaemia may be physiological or 'beneficial' on twin pregnancies as a response for an increased demand of energy and nutrients, counterbalancing other known factors responsible for growth restriction in these pregnancies.

gestational diabetes, severity of gestational diabetes and glycaemic control on neonatal weight outcome in twin pregnancies.

Patients and methods

We performed an observational retrospective study; 106 women with gestational diabetes and twin pregnancy who attended the Diabetes and Pregnancy Unit and delivered at the Hospital Universitario La Paz from January 1999 to June 2011 were included. Patients with pre-gestational Type 1 or Type 2 diabetes were excluded. Controls were selected randomly on a 2:1 ratio, matched by maternal age and year of delivery out of twin pregnancies ($n = 2106$) who delivered > 24 weeks at our hospital during that period. Institutional Review Board approval was obtained prior to conducting the study.

Gestational diabetes was diagnosed based on a two-step strategy: universal screening at 24–28 weeks' gestation or at first trimester if any risk factor was present (maternal age > 35 years, pre-pregnancy obesity, personal history of gestational diabetes or macrosomic offspring, first-degree family history of diabetes mellitus). A positive screen was defined as a 1-h glucose value > 7.8 mmol/l in a 50-g oral glucose tolerance test. All women with a positive screening were given a fasting 3-h 100-g oral glucose tolerance test. The diagnosis of gestational diabetes was made according to the National Diabetes Data Group criteria [12].

Of the 212 twin controls initially selected, 38 were excluded: 19 because of gestational diabetes not followed at our hospital, one not screened for gestational diabetes, two with missing

100-g oral glucose tolerance tests, one with Type 1 diabetes mellitus, one extra-clinic delivery and 14 with incomplete available data. We also excluded newborns of < 0.5 kg and nine fetoreduction cases during the first and second trimester (two in the group with gestational diabetes and seven controls). Finally, 106 pregnant women with gestational diabetes and 166 women with normal glucose tolerance as controls were analysed; therefore the final case:control ratio was 1:1.5.

Gestational age was determined based on last menstrual period in spontaneous pregnancies, and corrected by first trimester ultrasound scan when not available or uncertain, and from the day of oocyte retrieval when assisted reproduction techniques were used.

Initially, all women with gestational diabetes were on a diet of 25–40 kcal/kg per day, depending on their pre-pregnancy BMI. On subsequent visits, glycaemic control was assessed based on self-monitored capillary glucose and insulin was added if the measurement was ≥ 5.3 mmol/l fasting or ≥ 6.7 mmol/l 2 h postprandially. In our practice, no oral therapy is used to achieve glycaemic control.

The primary outcome was the incidence of large for gestational age during the study period. Other outcomes included macrosomia, small for gestational age, severely small for gestational age, and weight discrepancy. For data analysis, we considered a complicated pregnancy as a unit with one or both twins affected. Spanish birthweight charts for twin pregnancies [13] were used to ascertain the rate of large-for-gestational-age infants (either twin large for gestational age > 90 th percentile), small-for-gestational-age infants (either twin small for gestational age < 10 th percentile), severely small for gestational age (either twin < 5 th percentile) and macrosomia (either twin > 95 th percentile) [4,11,15]. Infant birthweight ratio (actual weight at birth/50th percentile weight for gestational age) was also used to assess weight outcome [13,14]. Growth discrepancy was defined as more than 20% of birthweight difference between twin newborns [11,16].

Chorionicity was assessed by ultrasound scan and confirmed after delivery by obstetricians, and by pathology reports when available. Gestational hypertension was diagnosed as persistent blood pressure above 140/90 mmHg after 20 weeks of gestation among previously normotensive women and pre-eclampsia if accompanied by proteinuria ≥ 30 mg/mmol creatinine [17].

Pre-gestational BMI was recorded and patients were divided into four groups based on their pre-pregnancy BMI: underweight (BMI < 18.5 kg/m²), normal weight (BMI 18.5–24.9 kg/m²), overweight (BMI 25–29.9 kg/m²) and obese (BMI ≥ 30 kg/m²) [18]. Maternal pre-pregnancy weight was not recorded on a regular basis in the control group; therefore, for the analysis of the impact of BMI, 106 patients with gestational diabetes and 93 control subjects were analysed.

We also recorded maternal parity, method of conception, perinatal outcomes (gestational age at delivery, preterm

delivery < 37 weeks, mode of delivery) and neonatal complications (hypocalcaemia, hypoglycaemia, polyglobulia, hyperbilirubinemia, respiratory distress syndrome, neonatal sepsis, obstetric trauma, malformations and death). Gestational age at diagnosis of gestational diabetes, insulin therapy and mean third trimester HbA_{1c} in the group with gestational diabetes were also registered.

Statistical analyses

Pregnancy outcomes were compared using Student's *t*-test for quantitative variables and the χ^2 -test or Fisher's exact test for categorical variables. Multiple logistic regression was used to assess the influence of potential confounders on the association between gestational diabetes and weight outcome variables of newborns. Pearson correlation coefficient was used to measure the linear relation between HbA_{1c}, weight discrepancy and infant birthweight ratio. We used SPSS version 19 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) for data analyses. *P*-values < 0.05 were considered statistically significant.

Results

The characteristics of the pregnant women are presented in Table 1. There were no differences in maternal age, parity (primiparous, multiparous), pre-pregnancy BMI or weight gain during pregnancy between groups. Mean gestational age

Table 1 Characteristics of mothers of twin pregnancies with gestational diabetes and control subjects without diabetes

	Gestational diabetes (<i>n</i> = 106)	Controls (<i>n</i> = 166)	<i>P</i> -value
Maternal age (years)	34.9 ± 4.6	34.2 ± 4.2	0.159
Parity	1.3 ± 0.6	1.3 ± 0.6	0.973
Primiparous (%)	60.4	56.6	0.614
Assisted reproduction techniques (%)	52.9	37.3	0.016
Dichorionic pregnancies (%)	87.6	77.7	0.053
Gestational hypertension (%)	16.0	7.9	0.046
Pre-eclampsia (%)	3.8	1.2	0.212
Gestational hypertension > 37 weeks (%)	21.5	6.3	0.007
Pre-eclampsia > 37 weeks (%)	6.2	0.0	0.025
Smoking habit (%)	19.6	15.5	0.341
Weight gain (kg)	14.4 ± 5.4	14.3 ± 5.1	0.803
Pre-pregnancy BMI (kg/m ²)	(<i>n</i> = 106) 23.9 ± 3.8	(<i>n</i> = 93) 23.0 ± 3.4	0.117
Underweight (%)	1.9	3.2	0.547
Normal weight (%)	70.8	69.9	0.894
Overweight (%)	19.8	20.4	0.913
Obese (%)	7.5	5.4	0.536

Data are presented as mean ± standard deviation (SD) or as %; statistics are shown as *P*-values.

at diagnosis of gestational diabetes was 26.6 ± 2.8 weeks; 41.2% women were positive before the 24th week.

There was a higher incidence of fertility treatments (52.9% vs. 37.3%, *P* = 0.016) and dichorionic pregnancies (87.6% vs. 77.7%, *P* = 0.053) in the group with gestational diabetes. Women with gestational diabetes delivered at greater gestational age (36.6 ± 2.1 vs. 35.6 ± 3.0 weeks, *P* = 0.005). After adjusting for chorionicity, this difference remained unchanged for dichorionic pregnancies. The incidence of Caesarean section was similar in both groups. When considering the raw data, the rate of hypertensive disorders was significantly higher in gestational diabetes pregnancies (16.2% vs. 7.9%, *P* = 0.046), but not the rate of pre-eclampsia. After excluding preterm delivery cases (< 37 weeks), gestational hypertension rates remained greater in the group with gestational diabetes (21.5% vs. 6.3%, *P* = 0.007), and the rate of pre-eclampsia was significantly higher in gestational diabetes pregnancies (6.2% vs. 0%, *P* = 0.025).

There were no differences in the incidence of large-for-gestational-age (10.3% vs. 13.2%, *P* = 0.480), macrosomia (5.7% vs. 7.2%, *P* = 0.616), small-for-gestational-age (10.3% vs. 12.0%, *P* = 0.503) or severely small-for-gestational-age (6.6% vs. 7.8%, *P* = 0.706) newborns in the group with gestational diabetes compared with the twins in the group without diabetes. A weight discrepancy greater than 20% was observed in 46 of all twins (20.6% from gestational diabetes-complicated pregnancies vs. 15.2%, *P* = 0.320). Mean weight at birth was significantly higher in newborns of mothers with gestational diabetes (2383.1 g ± 402.6 g vs. 2254.9 g ± 553.8 g, *P* = 0.037), but when adjusted for gestational age there was no difference between the two groups: infant birthweight ratio for the group with mothers with gestational diabetes was 0.86 ± 0.10 vs. 0.87 ± 0.13 for the group with mothers without diabetes (*P* = 0.445) (Table 2). Association between weight outcomes and the

Table 2 Characteristics of the offspring of mothers with gestational diabetes pregnancies and control subjects without diabetes

	Gestational diabetes (<i>n</i> = 106)	Controls (<i>n</i> = 166)	<i>P</i> -value
Gestational age at delivery (weeks)			
Total	36.6 ± 2.1	35.6 ± 3.0	0.005
Dichorionic	36.6 ± 2.0	35.6 ± 3.0	0.002
Monochorionic	36.5 ± 2.8	35.6 ± 3.3	0.360
Gender (female %)	53.3	49.7	0.412
Mean birthweight (g)	2383.1 ± 402.6	2254.9 ± 553.8	0.037
Infant birthweight ratio	0.86 ± 0.10	0.87 ± 0.13	0.445

Data presented as mean ± standard deviation (SD) or as %; statistics are shown as *P*-values.

presence of gestational diabetes was adjusted for possible confounders: maternal age, pre-pregnancy maternal BMI, hypertension, pre-eclampsia, smoking habit, chorionicity, mode of conception, severe fetal malformations, preterm delivery (< 34 weeks) and parity. No significant differences were found between the two groups.

Comparing the rate of neonatal complications, newborns of mothers with gestational diabetes did not differ from newborns of mothers without diabetes regarding hypocalcaemia (1.9% vs. 4.8%, $P = 0.325$), hypoglycaemia (15.1% vs. 16.9%, $P = 0.699$), polyglobulia (15.1% vs. 10.8%, $P = 0.301$), neonatal sepsis (6.6% vs. 12.7%, $P = 0.109$), obstetric trauma (2.8% vs. 3%, $P = 1.00$) or severe malformations (2.9% vs. 6.3%, $P = 0.258$). We did find a lower rate of respiratory distress syndrome (18.9% vs. 32.5%, $P = 0.014$) and hyperbilirubinemia (22.6% vs. 38.6%, $P = 0.006$) in newborns of mothers with gestational diabetes. After adjusting for potential confounders (maternal age, maternal hypertension, pre-eclampsia, pre-pregnancy BMI, smoking habit, mode of conception, chorionicity, severe fetal malformations, gestational age at delivery and Caesarean delivery) both lost their significance [adjusted odds ratio for respiratory distress syndrome: 0.756, 95% CI (0.32–1.79), $P = 0.524$; adjusted odds ratio for hyperbilirubinemia 0.572, 95% CI (0.25–1.32), $P = 0.189$]. There were no neonatal deaths in the group with gestational diabetes, whereas there were eight fatalities among the twins of mothers without diabetes.

Mean HbA_{1c} was 32 ± 4 mmol/mol (5.1%) [median 32, interquartile range (30–36) mmol/mol; 5.1%, (4.9–5.4)], 33 ± 5 mmol/mol (5.2%) [median 32, interquartile range (29–38) mmol/mol; 5.1%, (4.8–5.6)] in women who required insulin to achieve glycaemic control vs. 32 ± 3 mmol/mol (5.1%) [median 33, interquartile range (30–34) mmol/mol; 5.2%, (4.9–5.3)] in women who achieved glycaemic control on diet alone ($P = 0.322$). Insulinization rate among gestational diabetes mellitus pregnancies was 24.8%. We analysed a possible effect of glycaemic control and type of treatment on the weight outcomes of the newborns. We did not find any statistically significant difference between gestational diabetes insulin-requiring pregnancies vs. gestational diabetes in the diet-only group for large for gestational age (15.4% vs. 8.9%, $P = 0.346$), macrosomia (3.8% vs. 6.3%, $P = 0.636$), small for gestational age (7.7% vs. 10.1%, $P = 0.714$), severely small for gestational age (3.8% vs. 7.6%, $P = 0.506$), weight discrepancy (15.4% vs. 20.3%, $P = 0.583$) or infant birthweight ratio (0.87 ± 0.11 vs. 0.85 ± 0.10 , $P = 0.349$). We did not find a linear relationship between third trimester HbA_{1c} and infant birthweight ratio ($r = 0.039$; $P = 0.705$) or weight discrepancy ($r = 0.075$; $P = 0.472$).

A further analysis comparing insulin-requiring gestational diabetes pregnancies with control pregnancies showed no differences for any of the neonatal weight outcomes: large for gestational age (15.4% vs. 13.2%, $P = 0.768$), macrosomia (3.8% vs. 7.2%, $P = 0.523$), small for gestational age (7.7%

vs. 12.0%, $P = 0.517$), severely small for gestational age (3.8% vs. 7.8%, $P = 0.467$), weight discrepancy (15.4% vs. 15.2%, $P = 0.975$) or infant birthweight ratio (0.87 ± 0.11 vs. 0.87 ± 0.13 , $P = 0.851$).

Discussion

Our data support that, unlike singleton pregnancies, gestational diabetes in twin pregnancies does not have a large impact on fetal overgrowth. Moreover, growth restriction and growth discrepancy were comparable between twins of mothers with gestational diabetes and control twins. Analyses were adjusted by chorionicity, pregnancy-induced hypertension/pre-eclampsia, maternal age and BMI, but we cannot rule out any confounding effects of these or other factors that could influence placental function. As has been documented in prior studies [4,19], the rate of hypertension and pre-eclampsia was higher in gestational diabetes pregnancies than in the control group.

Contrary to that previously described by Klein *et al.*, who found a higher incidence of weight discrepancy in women with normal glucose tolerance compared with women with gestational diabetes treated with insulin, there were no differences in our study population when this subgroup was analysed [7]. This difference may be attributable to a different cut-off point for weight discrepancy (10% vs. 20%). We chose a higher threshold according to the definition of the American College of Obstetricians and Gynecologists, as it is associated with a higher rate of neonatal mortality for both twins [20].

Regarding the characteristics of pregnancies in our cohort, the significantly higher prevalence of assisted reproduction techniques in the group with gestational diabetes was not related to maternal age. Simões *et al.* described similar findings in pre-pregnancy obese women with twin pregnancies and hypothesized that obese women might require more frequent infertility treatment, which may result in a higher incidence of twin pregnancies [6]. As our cohort was mainly composed of women with a normal pre-pregnancy BMI in both groups, we cannot attribute this finding to maternal BMI in our study population. Nevertheless, our study was underpowered to detect an interaction between overweight/obesity pre-pregnancy BMI and fertility treatment.

In our study, gestational age at delivery in gestational diabetes pregnancies was significantly higher than in the control group. Although gestational diabetes has been associated with increased preterm delivery in singleton pregnancies, its influence in twin pregnancies is unclear. Data from some short series of twin pregnancies complicated by gestational diabetes did not show significant differences [8,21]. A recent publication on a Spanish population could not demonstrate definite data on this outcome, although the authors speculate that the presence of gestational diabetes may increase the risk of prematurity, directly or indirectly, by

increasing other obstetric complications related to prematurity [4]. Because our study was performed at a tertiary referral hospital, and not all women in the control group were followed up during pregnancy at this centre, whereas all the pregnancies complicated by gestational diabetes were, we cannot exclude the possibility that, in the control group, women referred to delivery at our hospital belong to a high-risk population, and therefore are at a higher risk for preterm delivery. In fact, we found an incidence of severe congenital malformations of 6.3% in the control group—much higher than the 1.5% described in the general population in Spain [22,23].

Insulin treatment among singleton diabetic pregnancies in our centre is 49.4%—almost twice the rate we found in twin diabetic pregnancies (24.8%), and much lower than previously described in other studies in the Spanish population [4]. In our study, neither insulin therapy, indicating higher maternal capillary glycaemia, nor metabolic control, were associated with a higher risk of macrosomia or large-for-gestational-age newborns. Moreover, there was no association between third trimester maternal HbA_{1c} and neonatal birthweight or infant birthweight ratio. We hypothesize that maternal mild hyperglycaemia may be physiological or ‘beneficial’ in twin pregnancies as a response for an increased demand of energy and nutrients, counterbalancing other known factors responsible for growth restriction in these pregnancies. Nevertheless, all our patients were followed up at a tertiary care hospital with a protocol of tight glycaemic control, and our study was underpowered to detect small differences because of our sample size.

Luo *et al.* suggested that gestational diabetes might differentially affect neonatal outcomes in twins and singletons [9]. In a retrospective cohort-based study of singleton and twin births, from the US National Center for Health Statistics data sets, they found a smaller increased risk for preterm birth and macrosomia for twins vs. singleton pregnancies complicated by diabetes mellitus. Some of the limitations of this study were that they could not distinguish between gestational diabetes and pre-gestational diabetes and, in addition, there was no available information regarding clinical management of diabetes.

In our population, none of the newborns had a birthweight of > 4 kg and neither were there differences in the incidence of any of the neonatal complications in the group of mothers with gestational diabetes. Because this was a retrospective study, it does not have a long-term follow-up and it remains an unanswered issue as to whether maternal hyperglycaemia during pregnancy will affect the body composition and metabolic profile of these children during childhood and beyond, as has been demonstrated in singleton pregnancies. Further studies are needed to define whether clinical management protocols of gestational diabetes should be different in multiple vs. singleton pregnancies, in order to tailor an appropriate approach for these patients.

Conclusion

Gestational diabetes did not increase the risk of macrosomia or weight discrepancy of twin newborns. Furthermore, glycaemic control did not influence the rate of any of the weight outcomes in our study population. In twin pregnancies, gestational diabetes was associated with a higher risk of gestational hypertension and pre-eclampsia.

Funding sources

None.

Competing interests

None declared.

References

- 1 Ricart W, López J, Mozas J, Pericot A, Sancho MA, González N *et al.* Spanish Group for the Study of the impact of Carpenter and Coustan GDM thresholds. Potential impact of American Diabetes Association (2000) criteria for diagnosis of gestational diabetes mellitus in Spain. *Diabetología* 2005; **48**: 1135–1141.
- 2 HAPO Study Cooperative Research Group. The hyperglycemia and adverse pregnancy outcome. *N Engl J Med* 2008; **358**: 1991–2002.
- 3 González-González NL, Medina V, Ruano A, Perales A, Pérez-Mendaña JM, Melchor JC. *Base de datos perinatales nacionales 2004 (National perinatal data sets 2004)*. *Prog Obstet Ginecol* 2006; **49**: 646–656.
- 4 González-González NL, Goya M, Bellart J, Lopez J, Sancho MA, Mozas J *et al.* Obstetric and perinatal outcome in women with twin pregnancy and gestational diabetes. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012; **25**: 1084–1089.
- 5 Luke B, Brown MB. The changing risk of infant mortality by gestation, plurality, and race: 1989–1991 versus 1999–2001. *Pediatrics* 2006; **118**: 2488.
- 6 Simões T, Queirós A, Correia L, Rocha T, Dias E, Blickstein I. Gestational diabetes mellitus complicating twin pregnancies. *J Perinat Med* 2011; **39**: 437–440.
- 7 Klein K, Mailath-Pokorny M, Leipold H, Krampl-Bettelheim E, Worda C. Influence of gestational diabetes mellitus on weight discrepancy in twin pregnancies. *Twin Res Hum Genet* 2010; **13**: 393–397.
- 8 Cho HJ, Shin JS, Yang JH, Ryu HM, Kim MY, Han JY *et al.* Perinatal outcome in twin pregnancies complicated by gestational diabetes mellitus: a comparative study. *J Korean Med Sci* 2006; **21**: 457–459.
- 9 Luo ZC, Simonet F, Wei SQ, Xu H, Rey E, Fraser WD. Diabetes in pregnancy may differentially affect neonatal outcomes for twins and singletons. *Diabet Med* 2011; **28**: 1068–1073.
- 10 Victoria A, Mora G, Arias F. Perinatal outcome, placental pathology and severity of discrepancy in monochorionic and dichorionic twins. *Obstet Gynecol* 1997; **97**: 310–315.
- 11 Fox NS, Rebarber A, Klauser CK, Roman AS, Saltzman DH. Intrauterine growth restriction in twin pregnancies: incidence and associated risk factors. *Am J Perinatol* 2011; **28**: 267–272.
- 12 National Diabetes Data Group. Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. *Diabetes* 1979; **28**: 1039–1057.

- 13 Santamaria R, Verdú LI, Martín C, García G. Tablas españolas de pesos neonatales según edad gestacional (Spanish neonatal birth weight charts for gestational age). Segovia: Laboratorios Menarini SA, 1998. Available at <http://www.menarini.es/component/content/article/3073-Tablas> Last accessed 22 June 2014.
- 14 Pallardo F, Herranz L, Garcia-Ingelmo T, Grande C, Martin-Vaquero P, Jañez M *et al.* Early postpartum metabolic assessment in women with prior gestational diabetes. *Diabetes Care* 1999; **22**: 1053–1058.
- 15 Hamilton EF, Platt RW, Morin L, Usher R, Kramer M. How small is too small in a twin pregnancy? *Am J Obstet Gynecol* 1998; **179**: 682–685.
- 16 Garite TJ, Clark RH, Elliott JP, Thorp JA. Twins and triplets: the effect of plurality and growth on neonatal outcome compared with singleton infants. *Am J Perinatol* 2004; **191**: 700–707.
- 17 Lindheimer MD, Taler SJ, Cunningham FG. ASH position article: hypertension in pregnancy. *J Am Soc Hypertens* 2008; **2**: 484–494.
- 18 WHO. Report of a WHO consultation. Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic. Technical report series no. 894: i–xii. Geneva: World Health Organization, 2000: 1–253.
- 19 Sibai BM, Ross MG. Hypertension in gestational diabetes mellitus: pathophysiology and long-term consequences. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2010; **23**: 229–233.
- 20 American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG). Special problems of multiple gestation. In: ACOG Educational Bulletin 253. *Int J Gynaecol Obstet* 1999; **64**: 323–333.
- 21 Moses RG, Webb AJ, Lucas EM, Davis WS. Twin pregnancy outcomes for women with gestational diabetes mellitus compared with glucose tolerant women. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2003; **43**: 38–40.
- 22 Martínez-Frías ML, Bermejo E. Frequency and trends of congenital defects in Spain: usefulness and significance of different frequencies. *Med Clin* 1999; **113**: 459–462.
- 23 Bermejo E, Cuevas L, Mendioroz J, Grupo Periférico del ECEMC y Martínez-Frías ML. Frecuencia de anomalías congénitas en España: Vigilancia epidemiológica en el ECEMC en el período 1980–2007 (Frequency of congenital anomalies in Spain: Epidemiological surveillance in the ECEMC during the period 1980–2007). *Boletín del ECEMC: Revista de Dismorfología y Epidemiología* 2008; **7**: 58–87.

4.2 RESUMEN SEGUNDA PARTE

Diabetes Mellitus gestacional: control glucémico durante la gestación y resultados neonatales de embarazos gemelares y de feto único.

María Augusta Guillén^a, Beatriz Barquiel^a, Natalia Hillman^a, María Angeles Burgos^b,
Lucrecia Herranz^a.

a Division of Diabetes, Department of Endocrinology and Nutrition. Hospital
Universitario La Paz, Pº de la Castellana, 261. 28046 - Madrid, Spain.

b Department of Obstetrics and Gynecology. Hospital Universitario La Paz, Pº de la
Castellana, 261. 28046 - Madrid, Spain.

Corresponding author: María Augusta Guillén Sacoto.

E - mail: maugusta.guillen@salud.madrid.org

*El presente manuscrito ha sido aceptado para su publicación en la Revista
Endocrinología Diabetes y Nutrición (ENDINU-D-17-00142R2). El formato atiende a sus
normas de publicación (Anexo 1)*

Se ha propuesto que la diabetes mellitus gestacional en embarazos gemelares parece ser “más leve” y tener un menor impacto en los resultados neonatales adversos. Este trabajo tuvo como objetivo evaluar el impacto del control glucémico de la diabetes mellitus gestacional (DMG) en el peso y las complicaciones metabólicas neonatales de embarazos gemelares en comparación con los embarazos de feto único.

Los neonatos de embarazos únicos tuvieron mayor índice ponderal fetal (IPF 1.02 ± 0.12 vs. 0.88 ± 0.12 , $p < 0.001$) y menor incidencia de pequeños para la edad gestacional (PEG) grave (2.5% vs. 8.3%, $p = 0.012$) en comparación con los embarazos gemelares. La tasa de neonatos grandes para edad gestacional (12.6% vs. 12.5%, $p = 0.989$); macrosómicos (6.7% vs. 7.5%, $p = 0.777$); y pequeños para edad gestacional (PEG

6.7% vs. 10,8%, $p = 0.175$) fue similar en ambos grupos. Los recién nacidos de embarazos gemelares tuvieron un mayor riesgo de hipoglucemia: OR ajustada 4.71 (IC 95% 1.38-16.07, $p = 0.013$) y poliglobulia: OR ajustada 10.05 (IC 95% 1.82-55.42, $p = 0.008$). El IPF se correlacionó con la glucosa basal en la sobrecarga oral de glucosa (SOG) al diagnóstico ($r = 0.223$, $p = 0.001$); y la HbA1c media del tercer trimestre ($r = 0.199$, $p = 0.003$) en los embarazos únicos; pero no en los gemelares ($r = 0.030$, $p = 0.748$; $r = 0.046$, $p = 0.634$; respectivamente).

En resumen, al comparar los recién nacidos de madres con diabetes gestacional de embarazos gemelares y embarazos únicos observamos que la incidencia de PEG grave, hipoglucemia y poliglobulia fue mayor en los embarazos gemelares con DMG. En nuestra población de estudio, la glucosa basal al diagnóstico y la HbA1c del tercer trimestre mostraron una relación lineal con un incremento de peso neonatal sólo en embarazos únicos.

Del mismo modo, las complicaciones de origen metabólico neonatales (hipocalcemia, hipoglucemia, poliglobulia e hiperbilirrubinemia) fueron más altas en las mujeres que tuvieron valores de HbA1c del tercer trimestre mayor de 5.4%: 14.5 vs. 5.6%, $p = 0.050$ en embarazos de feto único, pero no en los embarazos gemelares (22.6 vs 21.4%, $p = 1.000$).

Estos resultados apoyan la hipótesis de que la diabetes mellitus gestacional en embarazos gemelares tiene un menor impacto sobre los resultados de peso neonatal y las complicaciones de origen metabólico que el descrito en embarazos únicos. Además, la ausencia de una clara relación con las variables de control glucémico materno hacen suponer que existen otros factores como la prematuridad, los trastornos hipertensivos del embarazo y las patologías placentarias que tienen un impacto mayor sobre el peso neonatal y el incremento de la frecuencia en las complicaciones de origen metabólico neonatales.

Abstract:**Objective**

To evaluate the impact of gestational diabetes mellitus glycaemic control on neonatal weight outcomes and metabolic complications of twin and singleton pregnancies.

Methods

Observational retrospective study including women with GDM: 120 twin and 240 singleton pregnancies as controls. We registered maternal glycaemic parameters during pregnancy (oral glucose tolerance test results, treatment, insulinization rate, mean third trimester HbA1c), and neonatal complications and birthweight outcomes.

Results

Singleton GDM pregnancies had a higher infant birth weight ratio (IBWR 1.02 ± 0.12 vs. 0.88 ± 0.12 , $p < 0.001$) and a lower rate of severe small for gestational age neonates (severe SGA 2.5% vs. 8.3%, $p = 0.012$) compared to twin pregnancies. We found a similar rate of large for gestational age (LGA 12.6% vs. 12.5%, $p = 0.989$); macrosomic (6.7% vs. 7.5%, $p = 0.777$); or small for gestational age newborns (SGA 6.7% vs. 10.8%, $p = 0.175$). Neonates from twin pregnancies had a higher risk of hypoglycemia: adjusted OR 4.71 (1.38-16.07, $p = 0.013$) and polycythemia: adjusted OR 10.05 (1.82-55.42, $p = 0.008$). We observed a linear relationship between third trimester HbA1c and IBWR in singleton ($r = 0.199$, $p = 0.003$), but not in twin pregnancies ($r = 0.049$, $p = 0.610$).

Conclusions

Severe SGA, neonatal hypoglycemia and polycythemia were significantly higher in GDM twin pregnancies. Neonatal weight outcomes and metabolic complications in GDM twin pregnancies were not related to glycaemic control. Moreover, in our study population fasting glucose at diagnosis and mean third trimester HbA1c showed a linear relationship with a birthweight increment only in singleton, but not in twin pregnancies.

Resumen

Objetivo

Evaluar el impacto del control glucémico de la diabetes mellitus gestacional (DMG) en el peso y las complicaciones de origen metabólico neonatales de embarazos gemelares y de feto único.

Métodos

Estudio observacional retrospectivo que incluyó gestantes con DMG: 120 embarazos gemelares y 240 embarazos de feto único como controles. Registramos los parámetros de control glucémico durante el embarazo (resultados de la sobrecarga oral de glucosa diagnóstica, tratamiento, insulinización, HbA1c media del tercer trimestre), las complicaciones neonatales y el peso neonatal.

Resultados

Los neonatos de embarazos únicos tuvieron mayor índice ponderal fetal (IPF 1.02 ± 0.12 vs. 0.88 ± 0.12 , $p < 0.001$) y menor incidencia de pequeños para la edad gestacional (PEG) grave (2.5% vs. 8.3%, $p = 0.012$). La tasa de neonatos grandes para edad gestacional, macrosómicos, y pequeños para edad gestacional fue similar en ambos grupos. Los recién nacidos de embarazos gemelares tuvieron un mayor riesgo de hipoglucemia: OR ajustada 4.71 (1.38-16.07, $p = 0.013$) y poliglobulia: OR ajustada 10.05 (1.82-55.42, $p = 0.008$). El IPF se correlacionó con la glucosa basal en la sobrecarga oral de glucosa (SOG) al diagnóstico ($r = 0.223$, $p = 0.001$); y la HbA1c media del tercer trimestre ($r = 0.199$, $p = 0.003$) en los embarazos únicos; pero no en los gemelares ($r = 0.030$, $p = 0.748$; $r = 0.046$, $p = 0.634$; respectivamente).

Conclusiones

El riesgo de PEG grave, hipoglucemia y poliglobulia fue mayor en los embarazos gemelares con DMG. Los resultados de peso neonatal y las complicaciones de origen metabólico no se relacionan con el control metabólico materno en los embarazos gemelares.

Palabras clave:

embarazos gemelares, diabetes mellitus gestacional, pequeño para la edad gestacional.

Introducción

En España, el diagnóstico de diabetes mellitus gestacional (DMG) se realiza en el 8.8% de los embarazos. Dependiendo de los criterios diagnósticos aplicados, la prevalencia puede ser incluso mayor en otras áreas geográficas^{1,2}.

Los partos múltiples representan aproximadamente el 2% de todos los nacimientos en España^{3,4}, con una tendencia creciente en las últimas décadas debido al aumento de la edad materna y al uso creciente de tratamientos de fertilidad. La incidencia de nacimientos de gemelos se incrementó un 76% entre 1980 y 2009 en los países desarrollados⁵. Los neonatos de embarazos múltiples conseguidos mediante técnicas de reproducción asistida suponen entre el 14.7% y el 29.0% de todos los recién nacidos de embarazos múltiples dependiendo el país⁶. La DMG y los embarazos múltiples logrados mediante tratamientos de fertilidad comparten algunos factores de riesgo (mayor edad materna, sobrepeso, obesidad), multiplicando la probabilidad de que estas dos condiciones coexistan. Además, los embarazos gemelares tienen mayor riesgo de presentar complicaciones neonatales⁷, así como, de hipertensión gestacional en comparación con embarazos de feto único⁸.

La DMG en embarazos únicos se asocia a un mayor riesgo de macrosomía, recién nacidos grandes para edad gestacional (GEG) y de complicaciones de origen metabólico neonatales, incluyendo hipocalcemia, hipoglucemia, poliglobulia e hiperbilirrubinemia. Sin embargo, en embarazos múltiples existe controversia acerca del impacto de la DMG. Algunos estudios han encontrado un mayor riesgo de neonatos GEG⁹, macrosomía^{4,10} y de crecimiento fetal asimétrico¹¹; mientras otros no han encontrado ninguna diferencia^{12,13}. Por otro

lado, parecen consistentes los datos que sugieren que la DMG ejercería un "efecto protector" reduciendo el riesgo de recién nacidos pequeños para edad gestacional (PEG) y la restricción severa del crecimiento fetal^{4,11,14,15}.

Varios autores han propuesto un impacto diferencial de la DMG en embarazos gemelares en comparación con embarazos de feto único. Estudios de base poblacional, encontraron un menor incremento del riesgo de parto prematuro y macrosomía; y una disminución del riesgo de presentar baja puntuación de test de Apgar a los 5 minutos y de muerte neonatal en embarazos gemelares, lo que sugiere un impacto más leve de la DMG^{9,10}. Incluso se ha descrito que el control glucémico durante el embarazo no influye en el peso neonatal en los embarazos gemelares con DMG¹², contrario a lo que se ha demostrado extensamente en embarazos de feto único con diabetes gestacional¹⁶.

El objetivo del presente estudio fue evaluar la influencia que podría tener el control glucémico durante el embarazo, que explique las diferencias entre embarazos de gemelos y de feto único con respecto al peso neonatal (índice ponderal fetal [IPF], GEG, macrosomía, PEG y PEG grave) y las complicaciones de origen metabólico neonatales en embarazos complicados con DMG.

Material y Métodos:

Se trata de un estudio observacional retrospectivo realizado en la unidad de Diabetes y embarazo del Hospital Universitario La Paz desde enero de 1999 hasta diciembre de 2012. Se incluyeron 360 mujeres: 120 embarazos

gemelares y 240 embarazos de feto único que fueron atendidas durante el embarazo y fueron asistidas en el parto en nuestro centro.

Los controles fueron apareados por edad materna y año del parto entre 1436 embarazos únicos complicados con DMG, en una proporción 2:1. Los recién nacidos de peso < 0.5kg y de edad gestacional < 24 semanas fueron excluidos. También fueron excluidas las pacientes con diabetes tipo 1 o tipo 2 pregestacional. El estudio fue aprobado por el Comité ético institucional.

El diagnóstico de DMG se realizó con una estrategia en dos pasos. Cribado universal en la semana 24-28 de gestación o en el primer trimestre en mujeres con factores de riesgo (edad materna > 35 años, obesidad pregestacional, antecedente personal de diabetes mellitus gestacional o hijo macrosómico, familiar de primer grado con diabetes mellitus). En los casos positivos (glucosa plasmática a la 1ª hora \geq 140mg/dl en sobrecarga oral de glucosa con 50 g [SOG]); se realizó una SOG con 100 g. El diagnóstico de DMG se hizo según los criterios de National Diabetes Data Group¹⁷. Además, se registró la edad gestacional al diagnóstico de DMG.

La edad gestacional se determinó en embarazos espontáneos a partir de la fecha de última menstruación corregida por ecografía de primer trimestre. En embarazos conseguidos por técnicas de reproducción asistida se utilizó la fecha de recuperación de ovocitos corregida por ecografía de primer trimestre.

Las mujeres fueron clasificadas según su IMC pregestacional: bajo peso (IMC inferior a 18.5), peso normal (IMC 18.5-24.9), sobrepeso (IMC 25-29.9) y obesidad (IMC 30 o mayor)¹⁸. Se calculó la tasa de ganancia de peso materno como: aumento ponderal materna – peso neonatal / total semanas gestación¹⁹.

Todas las mujeres recibieron consejo dietético impartido por enfermeras cualificadas basado en el índice de masa corporal pregestacional (IMC) y la actividad física habitual (25-40kcal/kg/día).

Las determinaciones de glucosa capilar fueron evaluadas cada 2-3 semanas en visitas médicas. Se agregó insulina al tratamiento dietético si la glucosa en ayunas era $\geq 95\text{mg/dl}$ o $\geq 120\text{mg/dl}$ 2 horas postprandial. En nuestro centro no se utiliza ningún fármaco oral para el control de la glucemia. Se determinó la HbA1c mensualmente tras el diagnóstico de DMG y se definió como mal control metabólico a los valores promedio de HbA1c del tercer trimestre por encima del tercer cuartil [(mediana 5.1% (32mmol/mol), (rango intercuartílico 4.9–5.4%, 30–36mmol/mol)].

La glucosa sérica se midió por el método de la glucosa oxidasa (Hitachi 717, Boehringer, Mannheim, Alemania). HbA1c se determinó por cromatografía líquida de alto rendimiento en auto analizadores Diamat y Variant (BioRad, Richmond, CA) con resultados intercambiables calibrados para el rango de normalidad de acuerdo al Diabetes Control and Complications Trial^{20–22}. Todas las mediciones fueron realizadas después de ayuno nocturno.

Se utilizaron las tablas de peso neonatales españolas para embarazos de feto único y gemelares²³ para determinar el índice ponderal fetal (IPF: peso real al nacer / P 50 de peso para la edad gestacional)²⁴, recién nacidos GEG (peso neonatal > P 90 o al menos un gemelo con peso > P 90), recién nacidos PEG (peso neonatal < P 10 o al menos un gemelo con peso < P 10), recién nacidos PEG grave (peso neonatal < P 5 o al menos un gemelo con peso < P 5) y

macrosomía (peso neonatal > P 95 o al menos un gemelo con peso > P 95)^{4,25,26}.

Registramos la aparición de complicaciones neonatales de origen metabólico²⁷: hipocalcemia (calcio sérico menor de 7 mg/dL o calcio iónico menor de 4 mg/dL), hipoglucemia (menor de 40 mg/dL en las primeras 24 horas de vida), poliglobulia (hematocrito venoso mayor 65%), e hiperbilirrubinemia (según edad gestacional y tiempo de vida extrauterina)²⁸.

También documentamos otras variables materno-fetales, incluyendo método de concepción, paridad materna, trastornos hipertensivos del embarazo, edad gestacional al parto, parto prematuro (antes de las 37 semanas de gestación) y parto pretérmino temprano (antes de las 34 semanas de gestación), vía del parto, síndrome de distres respiratorio (definida como disnea progresiva en las primeras 24 horas de vida que precisa de oxígeno suplementario), trauma obstétrico (distocia de hombro, parálisis braquial, y/o desproporción céfalo pélvica), sepsis neonatal (cultivo positivo acompañado de cuadro clínico compatible), malformaciones congénitas graves (aquellas que causaran muerte neonatal, discapacidad significativa o requirieran cirugía mayor para su corrección), y muerte neonatal.

Se definió como hipertensión inducida por el embarazo la presencia de presión arterial sistólica ≥ 140 mmHg o presión arterial diastólica ≥ 90 mmHg después de las 20 semanas de gestación y preeclampsia si se acompañara de proteinuria ≥ 30 mg/mmol creatinina²⁹.

En los embarazos gemelares la corionicidad (mono / bicorial) fue evaluada por ecografía y confirmada tras el alumbramiento por obstetras y por informes de patología, en los casos disponibles.

El objetivo primario fue comparar el efecto del control glucémico DMG en el peso neonatal (IPF, GEG, macrosomía PEG y PEG grave) y las complicaciones de origen metabólico fetales entre embarazos gemelares y de feto único.

Para el análisis estadístico se consideró un embarazo gemelar complicado como una unidad con uno o ambos gemelos afectados. Las comparaciones entre los grupos de estudio se realizaron usando la *t* de Student para variables cuantitativas y la Chi cuadrado o test exacto de Fisher para las variables categóricas. Se utilizó una regresión logística múltiple ajustada para evaluar la influencia de posibles factores de confusión en la asociación entre gestación múltiple y peso al nacimiento (ajustada por IMC materno antes del embarazo, tasa de ganancia ponderal materna, parto prematuro, malformaciones fetales severas, corionicidad, hipertensión o preeclampsia, hábito de fumar y paridad); y entre gestación múltiple y las complicaciones neonatales (edad materna, IMC materno antes del embarazo, tasa de ganancia ponderal materna, edad gestacional al parto, malformaciones fetales severas, corionicidad, hipertensión o preeclampsia, hábito de fumar, vía del parto y paridad).

Para analizar la influencia del control glucémico durante el embarazo se determinó el coeficiente de correlación de Pearson para medir la relación entre IPF con la glucosa en ayunas en la SOG al diagnóstico y con la HbA1c media del tercer trimestre. También se realizó un sub-análisis de la incidencia de complicaciones de origen metabólico fetales en las pacientes con mal control

metabólico (HbA1c del tercer trimestre por encima del tercer cuartil [$> 5.4\%$, 36mmol/mol]). Además, se analizaron las variables de peso neonatal en el subgrupo de pacientes que precisaron insulina. Se utilizó SPSS versión 20 (Chicago, IL, USA) para el análisis de datos. La significación estadística se fijó en valores de $p < 0.050$.

Resultados

Resultados Maternos

Las características de las gestantes con diabetes gestacional se presentan en la tabla 1. Encontramos una mayor tasa de embarazos conseguidos por técnicas de reproducción asistida en el grupo de embarazos gemelares. 87.9% de los embarazos gemelares fueron bicoriales. La tasa de ganancia ponderal materna fue significativamente mayor en el grupo de embarazos gemelares 0.26 ± 0.14 vs 0.16 ± 0.12 kg/semana, $p < 0.001$. La hipertensión gestacional fue mayor en los embarazos gemelares (14.4 vs. 5.4% , $p = 0.007$), pero no la tasa de preeclampsia (5.9 frente a 2.5% , $p = 0.134$).

Resultados Neonatales

El peso medio al nacer fue mayor en los recién nacidos de embarazos de feto único con DMG ($3206.4 \text{ g} \pm 381.6 \text{ g}$ vs $2382.3 \text{ g} \pm 408.9 \text{ g}$, $p < 0.001$). El índice ponderal fetal también fue mayor en los embarazos de feto único 1.02 ± 0.12 vs. 0.88 ± 0.12 en los recién nacidos de embarazos gemelares, $p < 0.001$ (Figura 1). La incidencia de neonatos PEG graves fue significativamente menor en el grupo de embarazos únicos (2.5 vs. 8.3% , $p = 0.012$). No hubo diferencias en la incidencia de recién nacidos GEG; macrosomía; o PEG en el grupo de

embarazos de fetos únicos en comparación con grupo de gestación gemelar (Tabla 2).

Al comparar la tasa de complicaciones neonatales, en los embarazos de feto único observamos una menor tasa de síndrome de distres respiratorio (3.3 frente al 20.8%, $p < 0.001$), y una menor incidencia de hipoglucemia (3.3 vs 16.8%, $p < 0.001$), poliglobulia (1.2% vs. 14.3%, $p < 0.001$), e hiperbilirrubinemia (5.4% vs 24.2%, $p < 0.001$). No hubo ninguna muerte neonatal en nuestra población de estudio.

Tras ajustar los resultados por posibles factores de confusión, el riesgo de hipoglucemia y poliglobulia se mantuvo más elevado en los recién nacidos de embarazo gemelar. Con respecto a las asociaciones entre gestación gemelar y el peso neonatal, el riesgo de recién nacidos PEG grave fue 4.59 veces mayor en el grupo de embarazo gemelar en comparación con los embarazos de feto único (IC: 1.3 - 16.23, $p = 0.018$) (Tabla 2).

Control glucémico

Hemos analizado un posible efecto del control glucémico y el tipo de tratamiento recibido durante la gestación sobre el peso del recién nacido. En nuestra población de estudio la media de la HbA1c del tercer trimestre fue 5.2 ± 0.4 (33mmol/mol \pm 4.2), y la mediana fue 5.1% (32mmol/mol), (rango intercuartílico 4.9–5.4%, 30–36mmol/mol)). No hubo diferencias en los valores de HbA1c entre los grupos de estudio (Tabla 3).

La tasa de insulinización fue mayor en los embarazos de feto único en comparación con las gestaciones gemelares (52.5% vs. 26.1%, $p < 0.001$). La

dosis media de insulina para alcanzar un adecuado control glucémico fue 0.29 ± 0.14 UI/kg en embarazos de feto único vs. 0.34 ± 0.16 , $p = 0.028$ en los embarazos gemelares.

El IPF se correlacionó con la glucosa en ayunas en la SOG al diagnóstico ($r = 0.223$, $p = 0.001$) y con la HbA1c media del tercer trimestre ($r = 0.199$, $p = 0.003$) en los embarazos únicos, pero no en los embarazos gemelares ($r = 0.030$, $p = 0.748$; $r = 0.046$, $p = 0.634$, respectivamente). (Figura 2 y figura 3).

Las complicaciones de origen metabólico neonatales (hipocalcemia, hipoglucemia, poliglobulia e hiperbilirrubinemia) fueron más altas en las mujeres que tuvieron valores de HbA1c del tercer trimestre mayor de 5.4%: 14.5 vs. 5.6%, $p = 0.050$ en embarazos de feto único, pero no en los embarazos gemelares (22.6 vs 21.4%, $p = 1.000$). (Figura 4 y 5)

Con respecto a los embarazos que precisaron insulina, el IPF medio fue significativamente menor en los recién nacidos de gestaciones gemelares en este subgrupo también (1.03 ± 0.13 vs. 0.90 ± 0.15 , $p < 0.001$). No se encontró ninguna diferencia entre embarazos de feto único y gemelar en la incidencia de neonatos GEG (17.5 vs 19.4%, $p = 0.805$), macrosomía (10.3 vs. 6.5%, $p = 0.737$); la incidencia de recién nacidos PEG (5.6 vs. 9.7%, $p = 0.415$), PEG grave (1.6 vs. 6.5%, $p = 0.099$) fue mayor en el grupo de recién nacidos de embarazos gemelares, aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa.

Discusión:

Nuestro estudio apoya un efecto divergente de la diabetes mellitus gestacional sobre el peso neonatal en los embarazos de feto único y gemelares. De hecho, el índice ponderal fetal tuvo una distribución diferente en los grupos de comparación. En los embarazos de feto único tuvo una distribución normal alrededor del percentil 50, pero se encontró desviado hacia el percentil 25-50 en los embarazos gemelares. Este cambio en la distribución del peso neonatal, se traduce en un incremento en la incidencia de recién nacidos pequeños para edad gestacional por debajo del percentil 5 en los embarazos gemelares (8.3% vs 2.5%). Además, la glucosa en ayunas al diagnóstico y la HbA1c mostró una relación lineal con el IPF sólo en los embarazos de feto único, pero no en los gemelos.

En los embarazos gemelares, la elevada prevalencia de factores de riesgo para la restricción del crecimiento y el bajo peso al nacer (mayor incidencia de trastornos hipertensivos del embarazo y parto prematuro^{7,8}), probablemente contrarresten el impacto de la diabetes mellitus gestacional en el crecimiento fetal excesivo.

En un estudio previo Tward y colaboradores, describieron un crecimiento asimétrico excesivo en embarazos gemelares con DMG determinado por el cociente de la circunferencia abdominal / circunferencia de la cabeza en la última ecografía antes del parto y este hallazgo se correlacionó con la glucemia al diagnóstico de DMG. También encontraron una mayor proporción de recién nacidos en el grupo de percentil de peso más alto al nacimiento y una menor proporción de fetos en el percentil de peso más bajo¹¹. De hecho, este efecto

promotor del crecimiento fetal ha sido puesto de manifiesto en varias publicaciones en las que se ha documentado que la diabetes mellitus gestacional en embarazos gemelares, produce una reducción en la incidencia de recién nacidos PEG^{4,11,14,15}.

Dada la baja probabilidad de eventos desfavorables tales como macrosomía, distocia de hombros y parto traumático en los embarazos gemelares, la disminución en la incidencia de recién nacidos de bajo peso al nacer podría contribuir a disminuir la morbilidad perinatal en general^{9,10}.

En nuestra población de estudio, el peso neonatal en embarazos gemelares con DMG no se relacionó con la glucemia en ayunas al diagnóstico o el control glucémico durante el embarazo en consonancia con lo reportado previamente por nuestro grupo al comparar embarazos gemelares con y sin diabetes mellitus gestacional¹². No hubo diferencias en los valores de HbA1c media del tercer trimestre a pesar de las mujeres con embarazos gemelares tuvieron una mayor tasa de ganancia ponderal y una menor tasa de insulinización (52.5% vs 26.1%).

Con respecto a las complicaciones neonatales de origen metabólico, observamos un incremento del riesgo de hipoglucemia y poliglobulia en los embarazos gemelares en comparación con los embarazos de feto único. El principal factor de riesgo para el incremento en la incidencia en las complicaciones neonatales es la prematuridad y el bajo peso al nacimiento inherente a esta condición³⁰. Se ha descrito que los recién nacidos prematuros de embarazos múltiples tienen un incremento adicional de mortalidad en comparación con los recién nacidos de embarazos únicos de igual edad gestacional³¹.

Tanto la diabetes mellitus gestacional, la prematuridad y los embarazos múltiples incrementan el riesgo de complicaciones de origen metabólico en el periodo perinatal inmediato ya que condicionan una peor adaptación a la vida extra uterina. En nuestra cohorte, la edad gestacional al parto y el peso al nacimiento fueron significativamente menores en el grupo de embarazo múltiple, multiplicando de esta manera la probabilidad de aparición de dichas complicaciones.

Una limitación a tener en cuenta en nuestro estudio, es que se trata de un análisis retrospectivo y no podemos descartar en nuestra población la influencia de otros factores como la insuficiencia placentaria, la hipoxia aguda perinatal, el retraso en el camplaje del cordón umbilical y el síndrome de transfusión feto-fetal en el incremento de la frecuencia de la policitemia neonatal.

Así mismo, las complicaciones de origen metabólico neonatales fueron más frecuentes en las mujeres con niveles de HbA1c del tercer trimestre más elevados sólo en embarazos de feto único como ha sido documentado previamente en la literatura^{12,16}.

En nuestra cohorte, los embarazos gemelares requirieron una dosis mayor de insulina que los embarazos de feto único 0.34 ± 0.16 vs 0.29 ± 0.14 UI/kg para lograr el mismo control de la glucemia. Esta diferencia puede ser debida a un sesgo de selección causado por un enfoque de tratamiento conservador, en ausencia de crecimiento fetal excesivo, intensificando el tratamiento sólo en aquellos embarazos gemelares con hiperglucemia evidente.

Estudios de base poblacional han propuesto previamente un impacto diferencial de la DMG en embarazos de feto único y gemelares. Una limitación importante de estos estudios es que los datos relativos a otros modificadores conocidos del crecimiento fetal como la corionicidad, el IMC materno antes del embarazo, los protocolos de manejo y control de la glucemia no se encontraban disponibles^{9,10}. Éste es el primer estudio que compara el control de la glucemia durante el embarazo en gestaciones complicadas con DMG en embarazos de feto único y gemelares. No hubo ninguna relación entre las variables de peso o las complicaciones neonatales y el control de la glucemia materna o el tipo de tratamiento recibido (solo dieta o dieta e insulina) en los embarazos gemelares en nuestra población de estudio.

El presente reporte apoya la hipótesis de que existen otros factores como la incidencia de parto prematuro, tanto espontáneo como médicamente indicado, tiene una mayor contribución sobre el peso neonatal y el aumento de la morbilidad perinatal que el control glucémico de la DMG en los embarazos gemelares.

Una limitación de nuestro estudio es el pequeño tamaño muestral que podría enmascarar diferencias pequeñas. También es importante considerar que, en nuestra cohorte, todas las pacientes recibieron tratamiento siguiendo un protocolo de manejo estricto de la glucemia, y dicha intervención puede minimizar el impacto observado sobre el crecimiento fetal excesivo. Sin embargo, llama la atención el incremento del riesgo de recién nacidos pequeños para edad gestacional grave en embarazos gemelares en los que no se puede descartar la influencia de sobretratamiento durante la gestación.

Estudios futuros deben determinar si las mujeres con embarazos gemelares complicados con DMG y sus hijos pertenecen a un grupo de alto riesgo metabólico y cardiovascular a largo plazo, como ha sido documentado en embarazos de feto único.

Protocolos de manejo específicos para embarazos gemelares complicados con diabetes mellitus gestacional, con objetivos de control menos estrictos podrían ser apropiados para estas mujeres, especialmente en ausencia de crecimiento fetal excesivo o asimétrico.

Conclusiones

La incidencia de PEG grave, hipoglucemia y poliglobulia fue mayor en los embarazos gemelares con DMG que en los embarazos de feto único con DMG. En nuestra población de estudio, la glucosa basal al diagnóstico y la HbA1c del tercer trimestre mostraron una relación lineal con un incremento de peso neonatal sólo en embarazos únicos.

Referencias:

1. Ricart W, López J, Mozas J, Pericot A, Sancho MA, González N, et al. Potential impact of American Diabetes Association (2000) criteria for diagnosis of gestational diabetes mellitus in Spain. *Diabetologia*. 2005;48:1135-41.
2. HAPO Study Cooperative Research Group, Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR, Trimble ER, Chaovarindr U, et al. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med*. 2008;358:1991-2002.
3. González-González NL, Medina V, Jiménez A, Arias JG, Ruano A, Perales A, et al. DOCUMENTO SEGO. *Prog Obs Ginecol*. 2006;49:645-55.
4. González González NL, Goya M, Bellart J, Lopez J, Sancho MA, Mozas J, et al. Obstetric and perinatal outcome in women with twin pregnancy and gestational diabetes. *J Matern Neonatal Med*. 2012;25:1084-9.
5. Ananth C V., Chauhan SP. Epidemiology of Twinning in Developed Countries. *Semin Perinatol*. 2012;36:156-61.
6. Scholten I, Chambers GM, Van Loendersloot L, Van Der Veen F, Repping S, Gianotten J, et al. Impact of assisted reproductive technology on the incidence of multiple-gestation infants: A population perspective. *Fertil Steril*. 2015;103:179-83.
7. Gezer A, Rashidova M, Güralp O, Oçer F. Perinatal mortality and morbidity in twin pregnancies: the relation between chorionicity and gestational age at birth. *Arch Gynecol Obstet*. 2012;285:353-60.
8. Sibai BM, Hauth J, Caritis S, Lindheimer MD, MacPherson C, Klebanoff M, et al. Hypertensive disorders in twin versus singleton gestations. National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units. *Am J Obstet Gynecol*. 2000;182:938-42.
9. Lai FY, Johnson JA, Dover D, Kaul P. Outcomes of singleton and twin pregnancies complicated by pre-existing diabetes and gestational diabetes: A population-based study in Alberta, Canada, 2005-11. *J Diabetes*. 2016;8:45-55.
10. Luo ZC, Simonet F, Wei SQ, Xu H, Rey E, Fraser WD. Diabetes in pregnancy may differentially affect neonatal outcomes for twins and singletons. *Diabet Med*. 2011;28:1068-73.

11. Tward C, Barrett J, Berger H, Kibel M, Pittini A, Halperin I, et al. Does gestational diabetes affect fetal growth and pregnancy outcome in twin pregnancies? *Am J Obstet Gynecol.* 2016;214:653e1-653e8.
12. Guillén MA, Herranz L, Barquiel B, Hillman N, Burgos MA, Pallardo LF. Influence of gestational diabetes mellitus on neonatal weight outcome in twin pregnancies. *Diabet Med.* 2014;31:1651-6.
13. Simoes T, Queiros A, Correia L, Rocha T, Dias E, Blickstein I. Gestational diabetes mellitus complicating twin pregnancies. *J Perinat Med.* 2011;39:437-40.
14. Foeller ME, Zhao S, Szabo A, Cruz MO. Neonatal outcomes in twin pregnancies complicated by gestational diabetes compared with non-diabetic twins. *J Perinatol.* 2015;35:1043-7.
15. Okby R, Weintraub AY, Sergienko R, Eyal S. Gestational diabetes mellitus in twin pregnancies is not associated with adverse perinatal outcomes. *Arch Gynecol Obstet.* 2014;290:649-54.
16. Hartling L, Dryden DM, Guthrie A, Muise M, Vandermeer B, Donovan L. Benefits and harms of treating gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis for the U.S. Preventive Services Task Force and the National Institutes of Health Office of Medical Applications of Research. *Ann Intern Med.* 2013;159:123-9.
17. National diabetes Data Group. Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. National Diabetes Data Group. *Diabetes.* 1979;28:1039-57.
18. WHO. Obesity: Preventing and managing the global epidemic - Technical Report Series 894. 2000.
19. Herranz L, Pallardo LF, Hillman N, Martin-Vaquero P, Villarroel A, Fernandez A. Maternal third trimester hyperglycaemic excursions predict large-for-gestational-age infants in type 1 diabetic pregnancy. *Diabetes Res Clin Pract.* 2007;75:42-6.
20. Little RR, Sacks DB. HbA1c: How do we measure it and what does it mean? *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2009;16:113-8.
21. Hoelzel W, Weykamp C, Jeppsson JO, Miedema K, Barr JR, Goodall I, et al. IFCC Reference System for Measurement of Hemoglobin A1c in Human Blood and the National Standardization Schemes in the United States, Japan, and Sweden: A Method-Comparison Study. *Clin Chem.* 2004;50:166-74.

22. Berg AH, Sacks DB. Haemoglobin A1c analysis in the management of patients with diabetes: From chaos to harmony. *J Clin Pathol*. 2008;61:983-7.
23. 3073-Tablas @ www.menarini.es s. f.
24. Pallardo F, Herranz L, Garcia-Ingelmo T, Grande C, Martin-Vaquero P, Jañez M, et al. Early postpartum metabolic assessment in women with prior gestational diabetes. *Diabetes Care*. 1999;22:1053-8.
25. Fox NS, Rebarber A, Klauser CK, Roman AS, Saltzman DH. Intrauterine growth restriction in twin pregnancies: Incidence and associated risk factors. *Am J Perinatol*. 2011;28:267-72.
26. Hamilton EF, Platt RW, Morin L, Usher R, Kramer M. How small is too small in a twin pregnancy? *Am J Obstet Gynecol*. 1998;179:682-5.
27. Pallardo, Luis Felipe; González, Antonio; Herranz, Lucrecia; Jáñez M. *Diabetes y Embarazo*. Madrid: EdikaMed; 2008.
28. American Academy of Pediatrics Subcommittee on Hyperbilirubinemia. Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. *Pediatrics*. 2004;114:297-316.
29. Lindheimer MD, Taler SJ, Cunningham FG. Hypertension in pregnancy. *J Am Soc Hypertens*. 2008;2:484-94.
30. Altman M, Vanpée M, Cnattingius S, Norman M. Neonatal morbidity in moderately preterm infants: a Swedish national population-based study. *J Pediatr*. 2011;158:239-44.e1.
31. Yeo KT, Lee QY, Quek WS, Wang YA, Bolisetty S, Lui K, et al. Trends in Morbidity and Mortality of Extremely Preterm Multiple Gestation Newborns. *Pediatrics*. 2015;136:263-71.

Tablas

Tabla 1: Características de las mujeres con DMG con embarazos de feto único y gemelares.

	DMG Feto único (n = 240)	DMG gemelar (n = 120)	Valor p
Edad materna (años)	35.1 ± 4.3	35.3 ± 4.7	0.495
Paridad	0.63 ± 0.9	0.50 ± 0.7	0.096
Primiparas (%)	53.3	61.7	0.133
Técnicas de Reproducción asistida (%)	5.0	54.7	<0.001
Hábito de Fumar (%)	18.7	13.0	0.182
IMC pregestacional (Kg/m ²)	25.1 ± 4.9	24.0 ± 4.0	0.519
Bajo peso (%)	1.7	3.3	0.449
Normopeso(%)	56.1	67.5	0.088
Sobrepeso (%)	27.6	20.8	0.198
Obesidad (%)	14.6	8,3	0.094
Tasa de ganancia ponderal materna (kg/semana)	0.16 ± 0.12	0.26 ± 0.14	<0.001
Edad gestacional al diagnóstico (semanas)	25.8 ± 4.6	26.5 ± 2.7	0.138
Hipertensión arterial pregestacional (%)	3	1.7	0.723
Hipertensión gestacional (%)	5.4	14.4	0.007
Preeclamsia (%)	2.5	5.9	0.134
Edad gestacional al parto (semanas)	38.7 ± 1.2	36.5 ± 2.1	<0.001
Parto Pretérmino (%)	4.6	41.7	< 0.001
Parto Pretérmino temprano (%)	0.4	10.0	<0.001
Cesárea	29	65	<0.001

Datos presentados como media ± desviación estándar (DE) o como %; Parto pretérmino: < 37 semanas;

Parto pretérmino temprano: < 34 semanas. La significación estadística se fijó en valores de p < 0.050.

Tabla 2: Complicaciones neonatales en embarazos complicados con DMG de feto único y gemelares.

	DMG feto único (%)	DMG Gemelar (%)	Valor p	OR	IC 95%	Valor p	OR ajustado	IC 95%	Valor p
GEG	12.6	12.5	0.989	0.97	0.40-2.38	0.962	0.97*	0.40-2.38	0.962
Macrosomia	6.7	7.5	0.777	0.80	0.25-2.61	0.713	0.80*	0.25-2.61	0.713
PEG	6.7	10.8	0.175	2.31	0.87-6.13	0.093	2.31*	0.87-6.13	0.093
PEG grave	2.5	8.3	0.012	4.59	1.30-16.23	0.018	4.59*	1.30-16.23	0.018
Distres respiratorio	3.3	20.8	<0.001	7.63	3.32-17.52	<0.001	2.02	0.54-7.59	0.301
Hipocalcemia	0.8	2.5	0.337	3.08	0.51-18.67	0.222	0.43	0.23-7.72	0.563
Hipoglucemia	3.3	16.8	<0.001	5.86	2.50-13.75	<0.001	4.71	1.38-16.07	0.013
Poliglobulia	1.2	14.3	<0.001	13.17	3.78-45.92	<0.001	10.05	1.82-55.42	0.008
Hiperbilirrubinemia	5.4	24.2	<0.001	5.57	2.77-11.18	<0.001	1.44	0.46-4.51	0.530

OR ajustado por edad materna, IMC pregestacional materno, tasa de ganancia ponderal materna, edad gestacional al parto, malformaciones congénitas graves, corionicidad, hipertensión arterial, preeclamsia, hábito tabáquico, vía del parto y paridad. *OR ajustado por IMC pregestacional materno, tasa de ganancia ponderal materna, hipertensión arterial, preeclamsia, hábito tabáquico, corionicidad, malformaciones congénitas graves, parto pretérmino, parto pretérmino temprano y paridad. GEG: grande para edad gestacional, PEG: pequeño para edad gestacional.

Tabla 3: HbA1c del tercer trimestre en embarazos complicados con DMG de feto único y gemelares

HbA1c tercer Trimestre	DMG Feto único (n = 240)	DMG gemelar (n = 120)	Valor p
%	5.2 ± 0.4	5.1 ± 0.4	0.407
mmol/mol	33 ± 4.3	32 ± 4.0	
%	5.2 (RIC: 4.9–5.4)	5.1 (RIC: 4.9–5.3)	0.880
mmol/mol	33 (RIC: 30–36)	32 (RIC: 30–34)	
Tratamiento con insulina	DMG Feto único (n = 126)	DMG gemelar (n = 31)	
%	5.1 (RIC: 4.8–5.3)	5.0 (RIC: 4.9–5.3)	0.357
mmol/mol	32 (RIC: 9–34)	31 (RIC: 30–34)	

Datos presentados como media ± desviación estándar; o como mediana y RIC: rango intercuartílico. La significación estadística se fijó en valores de $p < 0.050$.

Leyendas:

Figura 1: Distribución del índice ponderal fetal de embarazos con diabetes mellitus gestacional gemelares y de feto único.

La línea roja representa el percentil 50 del índice ponderal fetal para embarazos gemelares y de feto único.

Figura 2. Correlación lineal entre la glucosa en ayunas al diagnóstico y el índice ponderal fetal de embarazos con diabetes mellitus gestacional gemelares y de feto único.

Figura 3. Correlación lineal entre la HbA1c del tercer trimestre y el índice ponderal fetal de embarazos con diabetes mellitus gestacional gemelares y de feto único.

Figura 4 y 5. Complicaciones de origen metabólico según HbA1c en embarazos con diabetes mellitus gestacional gemelares y de feto único.

Figura 1

Diabetes Mellitus Gestacional

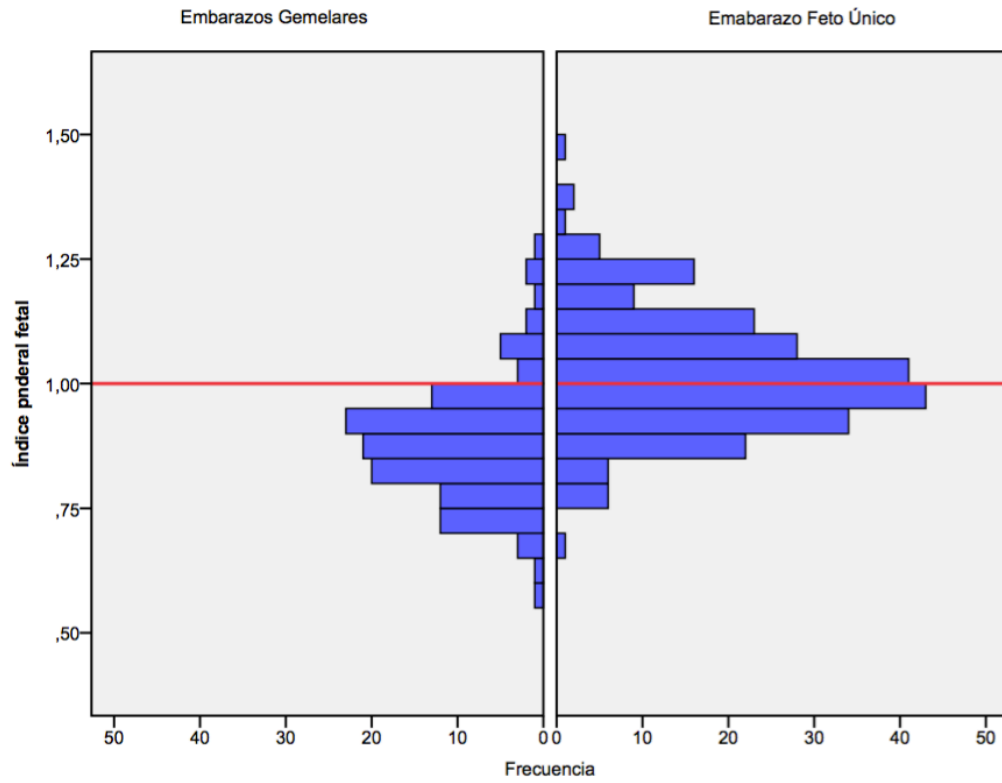


Figura 2

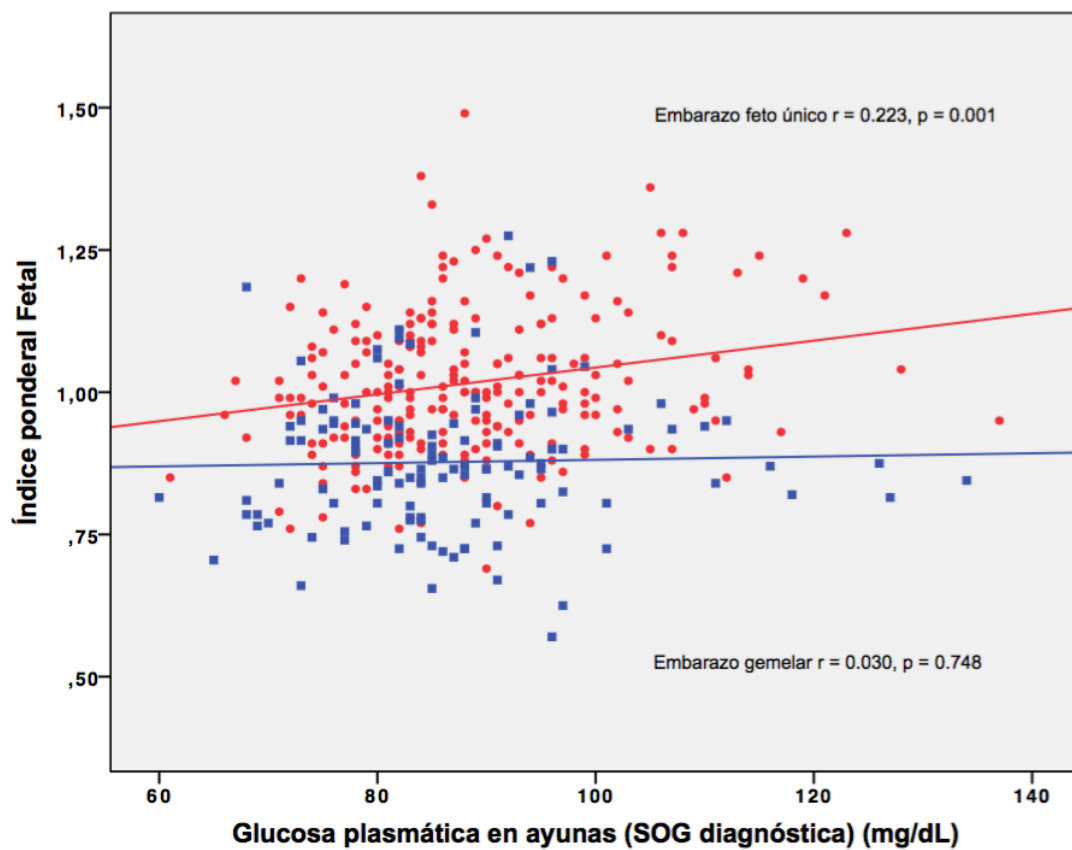


Figura 3

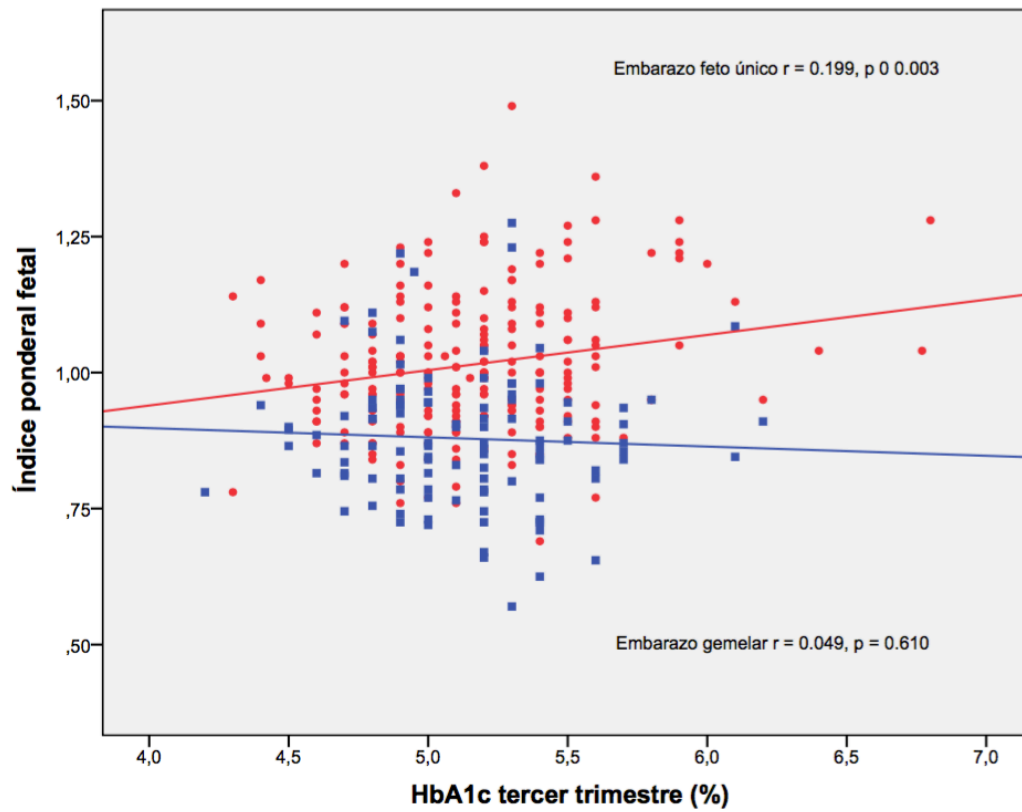


Figura 4

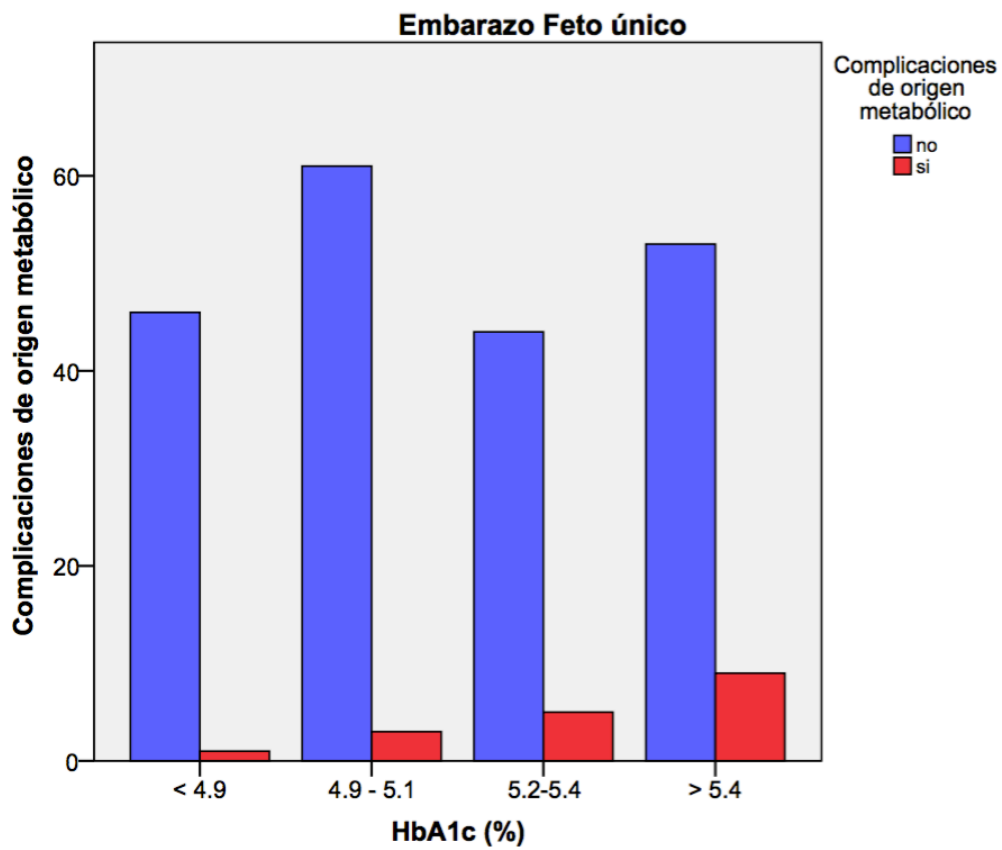
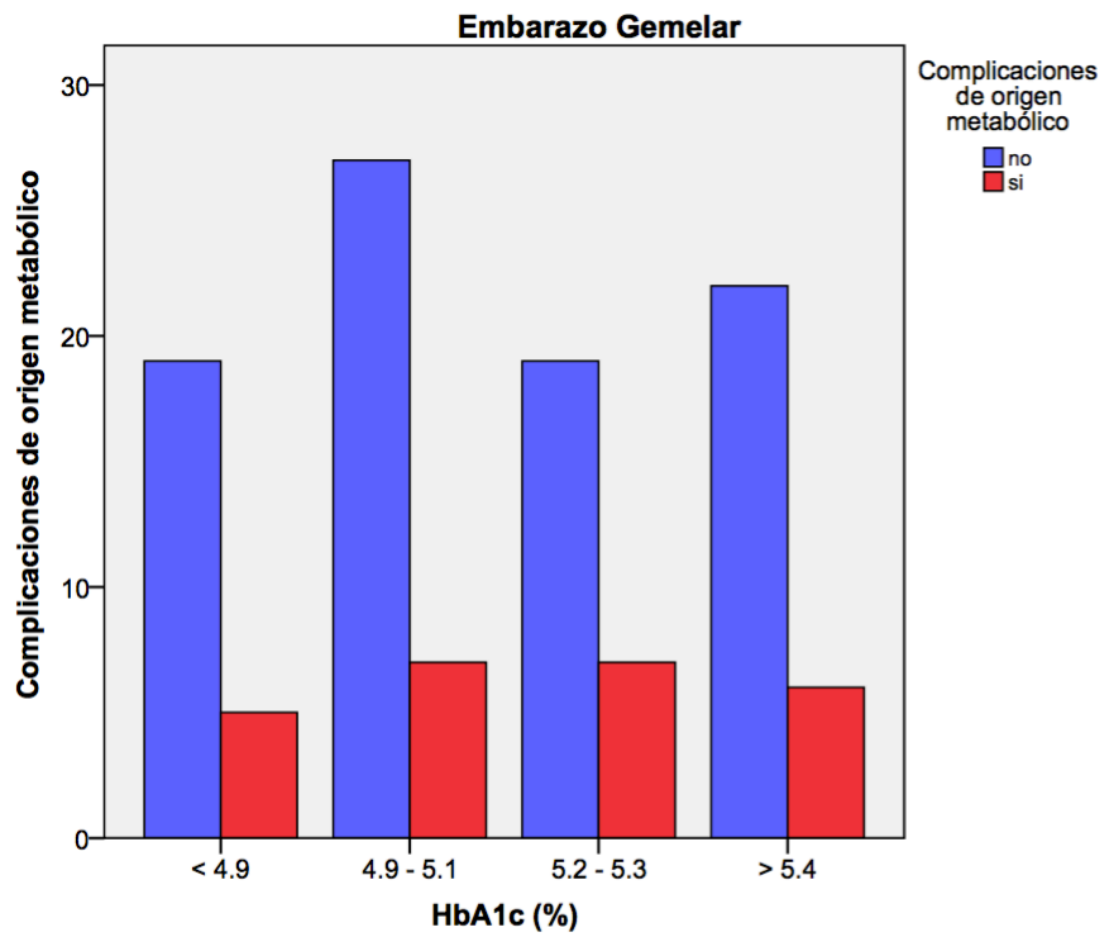


Figura 5



4.3 RESUMEN TERCERA PARTE

Síndrome metabólico y alteración del metabolismo hidrocarbonado en el postparto de embarazos gemelares complicados con diabetes gestacional: ¿es comparable el riesgo al de los embarazos únicos?

Diabetes Metab. 2017 Nov 11. pii: S1262-3636(17)30549-9.

doi: 10.1016/j.diabet.2017.10.008.

El antecedente de diabetes mellitus gestacional, e incluso las alteraciones leves del metabolismo hidrocarbonado durante la gestación se relacionan con un incremento en el riesgo de diabetes mellitus tipo 2 y síndrome metabólico en el postparto. Además, esta población tiene alto riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular en el seguimiento a largo plazo. La obesidad pregestacional es el principal factor de riesgo para desarrollar DMG. Más aún, la obesidad en los embarazos complicados con DMG se asocia con la detección de síndrome metabólico en el postparto inmediato.

El objetivo de este estudio fue comparar el riesgo de presentar síndrome metabólico y alteraciones del metabolismo hidrocarbonado en la primera revisión postparto de mujeres con embarazos de feto único y gemelares complicados con diabetes mellitus gestacional.

Encontramos que las mujeres con un embarazo índice gemelar presentaron una menor tasa de alteración del metabolismo hidrocarbonado (22.6 vs. 39.5%, $p = 0,021$), y síndrome metabólico (5.9 vs. 18.4%, $p = 0.035$) que las mujeres con un embarazo de feto único. Tras ajustar los resultados para los posibles factores de confusión, el antecedente de un embarazo múltiple no disminuyó el riesgo de presentar alteración del metabolismo hidrocarbonado (OR ajustado 0.44, IC 95% [0.10-1.10], $p = 0.284$) o síndrome metabólico (OR ajustado 0.90, IC 95% [0.05-15.82], $p = 0.945$).

El IMC pregestacional fue el principal factor de riesgo para el desarrollo de síndrome metabólico (OR ajustado 12.5, IC 95% [1.69–92.27], $p = 0.013$). Por su parte, la glucosa basal al diagnóstico (OR ajustado 1.08, IC 95% [1.02–1.15], $p = 0.008$), y la HbA1c media del tercer trimestre (OR 22.6, IC 95% [1.3–390.3], $p = 0.032$) fueron los principales predictores para el diagnóstico de una alteración del metabolismo hidrocarbonado en el postparto. Se detectó una alteración del metabolismo glucídico (glucosa basal alterada, intolerancia a los hidratos de carbono o ambos) en el 38.1% de las mujeres con un IMC pregestacional mayor de 25 kg/m² vs. 14.6%, en mujeres con un IMC pregestacional menor de 25 kg/m², $p = 0.054$ en embarazos gemelares; y 50.9% vs. 30.4%, $p = 0.026$ en el grupo de embarazo de feto único. La incidencia de síndrome metabólico fue 17.6% en las mujeres con un IMC pregestacional mayor de 25 kg/m² vs. 0% en mujeres con un IMC pregestacional menor de 25 kg/m², $p = 0.033$, en embarazos gemelares, y 32.7% vs 7.8%, $p = 0.001$ en los embarazos de feto único, respectivamente.

Nuestros datos sugieren una menor incidencia de síndrome metabólico y alteración del metabolismo glucídico en mujeres con un embarazo gemelar complicado con diabetes mellitus gestacional. De acuerdo con estos resultados, se debería presentar especial interés en el postparto inmediato de las mujeres con antecedentes de diabetes mellitus gestacional en embarazos de feto único y en los embarazos gemelares en mujeres con sobrepeso/obesidad.



Available online at

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



Research letter

Metabolic syndrome and impaired glucose metabolism during early postpartum after twin pregnancies complicated by gestational diabetes mellitus: Is the risk comparable to singleton pregnancies?

Abbreviations:

GDM, gestational diabetes mellitus
T1DM, type 1 diabetes mellitus
T2DM, type 2 diabetes mellitus
CVD, cardiovascular disease
ART, assisted reproductive technology
OGTT, oral glucose tolerance test
AUC-GTT, area under the glucose tolerance test curve
3T-HbA_{1c}, average third-trimester HbA_{1c}
IFG, impaired fasting glucose
IGT, impaired glucose tolerance
HDL-Chigh-density lipoprotein cholesterol ;,
MetS metabolic syndrome

Introduction

Having a previous history of gestational diabetes mellitus (GDM) or even just mild glucose disturbances during pregnancy are associated with an increased risk of type 2 diabetes mellitus (T2DM) [1] and the metabolic syndrome (MetS) in young women [2–5]. This population is also at high risk for cardiovascular disease (CVD) during long-term follow-up [6,7].

MetS is defined as the co-occurrence of a number of metabolic disorders, including abdominal obesity, glucose disturbances, dyslipidaemia and/or arterial hypertension [8], and is also associated with an incremental risk for the development of T2DM and CVD [9].

During early postpartum, the reported incidence of MetS after a GDM-complicated pregnancy ranges from 10.9% to 15.4% [4]. However, it has an increasing trend over time, rising to 27–45% compared with 0–8% in women not having a GDM pregnancy, at > 10 years after delivery [2,3,7]. Prepregnancy obesity is the main risk factor for a diagnosis of GDM [4,5], and maternal obesity in GDM pregnancies is associated with the detection of MetS during early postpartum [2,4].

Multiple pregnancies are also increasing due to older maternal age at first pregnancy and the availability of assisted reproductive technology (ART) which, nowadays, accounts for around 2% of all births in Spain [10].

A previous study comparing the incidence of GDM metabolic disturbances in singleton and twin pregnancies over a long-term follow-up found that multiple pregnancy was not an independent

risk factor for developing impaired glucose metabolism. Even though women with multiple pregnancies had a lower rate of progression to T2DM at 1.8% vs 17.9% for singleton pregnancies, this difference did not reach statistical significance due to the small sample size [11].

GDM in twin pregnancies has been proposed to be milder and to affect neonatal overgrowth on a lesser degree than in singleton pregnancies [12]. Our present study aimed to determine whether there is any difference in early postpartum risk for MetS or impaired glucose metabolism in women with a previous twin gestation compared with singleton GDM gestation.

Materials and methods

In this observational retrospective study of 186 GDM pregnancies, women were followed throughout their pregnancy, then underwent postpartum examination between January 1991 and December 2015. However, only 62 out of 131 women (48.9%) with previous twin gestations attended the postpartum visit. In addition, 124 women with previous singleton gestations were randomly chosen as controls on a 2:1 ratio, and matched by maternal age and year of delivery, from out of 2883 GDM singleton pregnancies; those with either pregestational or newly diagnosed type 1 diabetes mellitus (T1DM) or T2DM were excluded. An initial postpartum visit was systematically scheduled for all included women with GDM. The study was approved by the relevant hospital ethics committee.

GDM diagnosis was based on the two-step strategy, using National Diabetes Data Group criteria [13]. Women were given information on diet and physical activity during pregnancy, and again during the postpartum visit, by expert nurses (4 h of education divided into two sessions). A standard GDM diet of 25–40 kcal/kg/day, depending on prepregnancy body mass index (BMI) scores and physical activity habits, was followed from the time of GDM diagnosis to delivery. In the absence of contraindications, women were also recommended to walk at a moderate intensity for 1 h daily and to stay physically active after delivery.

GDM severity was measured as fasting glycaemia and area under the oral glucose tolerance test curve (AUC-OGTT). The trapezoidal method – [(fasting glycaemia + 2 • 1-h glycaemia + 2 • 2-h glycaemia + 3-h glycaemia)/2] – was used to calculate the AUC-OGTT. Glycated haemoglobin (HbA_{1c}) was obtained monthly from time of GDM diagnosis until delivery. Third-quartile values were considered threshold values for AUC-OGTT and HbA_{1c}. The average third-trimester HbA_{1c} (3T-HbA_{1c}) was considered the glycaemic control parameter.

Maternal weight gain was calculated as the difference between measured weight at the last pregnancy visit and self-reported prepregnancy weight. Gestational mass-gain ratio referred to the proportion between total weight gain and midpoint range of optimal weight gain for each prepregnancy BMI category

<https://doi.org/10.1016/j.diabet.2017.10.008>
1262-3636/© 2017 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

[4,14]. Pregnancy-induced hypertension was defined as systolic blood pressure ≥ 140 mmHg or diastolic blood pressure ≥ 90 mmHg at 20 weeks of gestation, and preeclampsia as the co-occurrence of proteinuria ≥ 30 mg/mmol of creatinine.

Pregestational BMI was recorded, and any weight gain beyond the recommended upper limit of the range (> 16 and > 25 kg for normal-weight, > 11.5 and > 23 kg for overweight, and > 9 and > 19 kg for obese women with singleton and twin gestations, respectively) was considered excessive gestational weight gain [14,15]. Also recorded was the use of ART and maternal smoking habits.

Women who attended the first postpartum visit (when lactation had concluded or, otherwise, at 3 months after delivery) underwent metabolic evaluation, and MetS was defined according to “Harmonizing the Definition of the Metabolic Syndrome” criteria [8]. MetS was diagnosed if at least three of the following five criteria were met: fasting serum glucose ≥ 5.6 mmol/L; waist circumference ≥ 88 cm; plasma triglycerides ≥ 1.7 mmol/L; plasma high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) < 1.3 mmol/L; and systolic and/or diastolic blood pressure ≥ 130 mmHg and/or 85 mmHg, respectively. Glucose tolerance was evaluated postpartum by a 75-g OGTT (fasting glycaemia at 30-min, 1-h and 2-h time points). Impaired glucose metabolism was defined as the presence of impaired fasting glucose (IFG) ≥ 5.6 mmol/L and/or impaired glucose tolerance (IGT) if 2-h glucose was ≥ 7.8 mmol/L.

Pregnancy outcomes were compared using Student's *t* test for quantitative variables, and the chi-square or Fisher's exact test for categorical variables. Main predictors of MetS and impaired glucose metabolism were obtained by multiple logistic regression analyses. IBM SPSS version-20 software (IBM Corp., Armonk, NY, USA) was used for data analyses, and *P* values < 0.05 were considered statistically significant.

Results

Prenatal characteristics of the studied women are presented in Table 1. Insulinization rates during pregnancy were 55.3% for singleton vs 38.7% for multiple-pregnancy groups ($P = 0.033$). There was no difference in 3T-HbA_{1c}: medians (interquartile range, IQR): 5.1% (4.9–5.4%) and 32 mmol/mol (30–36 mmol/mol) for singleton pregnancies vs 5.0% (4.8–5.2%) and 31 mmol/mol (29–33 mmol/mol) for twin pregnancies ($P = 0.557$).

Postpartum examinations took place [medians (IQR)] at 7 months (4–10 months) for singleton pregnancies vs five months

(4–7 months) for twin pregnancies ($P = 0.038$). Weight retention were 2.1 ± 5.0 kg vs 2.2 ± 4.7 kg ($P = 0.906$), and natural lactation was reported in 84.1% and 68.8% of singleton and twin pregnancies, respectively ($P = 0.039$).

Women with previous twin vs singleton pregnancies had a lower rate of impaired glucose metabolism at 22.6% vs 39.5% ($P = 0.021$) and, for MetS, 5.9% vs 18.4% ($P = 0.035$), respectively. IFG was found in 12.9% of women with previous twin gestations vs 29.8% with singleton gestations ($P = 0.011$). IGT rates were 4.8% vs 8.9%, respectively ($P = 0.392$), and IFG and IGT rates were 4.8% vs 2.4%, respectively ($P = 0.402$).

Impaired glucose metabolism was diagnosed in 38.1% of women with pregestational BMI scores > 25 kg/m² (overweight/obesity) vs 14.6% of women with pregestational scores < 25 kg/m² ($P = 0.054$) in the twin-pregnancy group, and in 50.9% vs 30.4% ($P = 0.026$), respectively, in the singleton-pregnancy group. MetS was found in 17.6% of women with pregestational BMI > 25 kg/m² vs 0% of women with pregestational BMI < 25 kg/m² ($P = 0.033$) in the twin-pregnancy group, and in 32.7% vs 7.8% ($P = 0.001$), respectively, in the singleton-pregnancy group.

On multivariate analyses (adjusted for multiple pregnancy, maternal age, ART, gestational mass-gain ratio, excessive weight gain, gestational hypertensive disorders, fasting plasma glucose at diagnosis, AUC-OGTT, 3T-HbA_{1c}, smoking habits, family history of diabetes and GDM in a previous gestation), multiple pregnancy did not reduce the risk of developing MetS or impaired glucose metabolism during early postpartum (Fig. 1).

Pregestational BMI was the main risk factor for developing MetS [adjusted odds ratio (AOR): 12.5, 95% confidence interval (CI): 1.69–92.27; $P = 0.013$]. Fasting glucose at diagnosis (AOR: 1.08, 95% CI: 1.02–1.15; $P = 0.008$) and 3T-HbA_{1c} (AOR: 22.6, 95% CI: 1.3–390.3; $P = 0.032$) were the main predictors for a diagnosis of abnormal glucose metabolism.

Discussion

Our present study data suggest a lower incidence of MetS and abnormal glucose metabolism in women with an index GDM twin pregnancy that is comparable to the attributed risk with a normal glucose-tolerant pregnancy [2,3].

However, impaired glucose metabolism and MetS were more frequent among women with pregestational BMI scores > 25 kg/m² in both study groups. After adjusting for possible confounders, multiple pregnancy was not associated with a lower risk of abnormal glucose metabolism or MetS during early postpartum.

Table 1

Population characteristics of singleton and twin pregnancies complicated by gestational diabetes mellitus (GDM).

	Singleton pregnancy (n = 124)	Twin pregnancy (n = 62)	<i>P</i> value
Age (years)	35.5 \pm 4.5	35.8 \pm 5.4	0.722
Parity (primiparous, %)	44.4	62.9	0.017
Assisted reproductive technology (%)	5.6	72.3	0.000
Pregestational BMI score (kg/m ²)	24.8 \pm 4.3	24.0 \pm 4.1	0.171
Underweight (%)	2.5	4.8	0.406
Normal weight (%)	54.9	46.8	0.598
Overweight (%)	29.5	25.8	0.598
Obese (%)	12.3	8.1	0.384
Total weight gain (kg)	9.4 \pm 4.7	13.4 \pm 5.6	0.000
Gestational mass-gain ratio	0.83 \pm 0.5	0.67 \pm 0.30	0.042
Gestational age at diagnosis (weeks)	21.6 \pm 5.3	22.5 \pm 4.3	0.235
Area under the oral glucose tolerance test (mmol/L * min ⁻¹)	28.3 \pm 2.6	28.7 \pm 2.9	0.309
Pregestational hypertension (%)	1.8	0	0.535
Gestational hypertension (%)	5.6	8.2	0.508
Preeclampsia	1.6	3.2	0.602

Data are means \pm standard deviation (SD) or %; $P < 0.05$ is considered statistically significant.

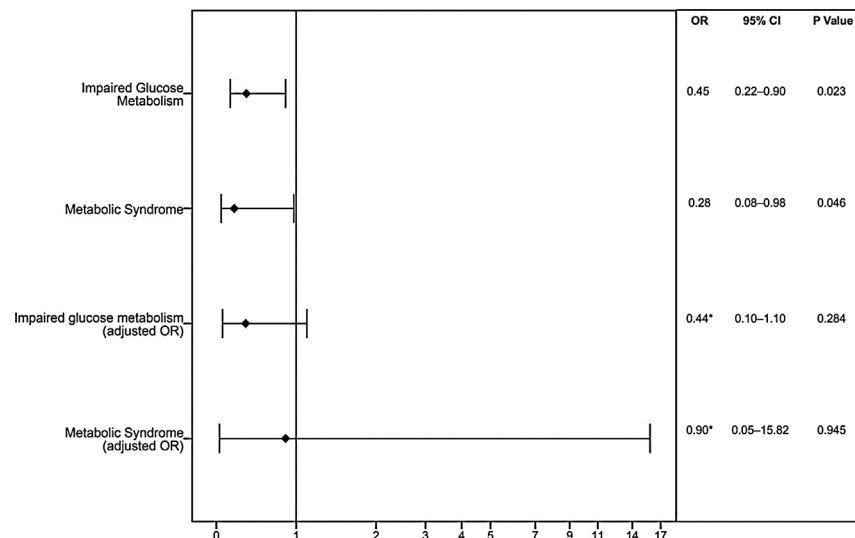


Fig. 1. Graphic display of postpartum impaired glucose metabolism and the metabolic syndrome shows adjusted odds ratio (OR) for multiple pregnancy, maternal age, assisted reproductive technology (ART), gestational mass-gain ratio, excessive weight gain, gestational hypertensive disorders, fasting plasma glucose at diagnosis, area under the curve of the oral glucose tolerance test (AUC-OGTT) at diagnosis, average third-trimester HbA_{1c} (3T-HbA_{1c}), smoking habits, family history of diabetes and gestational diabetes mellitus (GDM) during a previous pregnancy.

Pregestational BMI was confirmed to be the main risk factor for the development of MetS, while fasting glucose at diagnosis and 3T-HbA_{1c} were for the diagnosis of abnormal glucose metabolism, in agreement to available data in singleton pregnancies [2,4].

In fact, in our study population, all of the women diagnosed with MetS in the twin-pregnancy group were obese. Barquiel et al. [4] previously described prepregnancy BMI and fasting glycaemia as the main predictors of a diagnosis of MetS during early postpartum in Spanish women with singleton pregnancies, and this observation has held true for multiple pregnancies as well. The importance of pregestational obesity in women diagnosed with GDM over long-term follow-up has also been confirmed by several published reports, as well as a recent meta-analysis by Xu et al. [5]. The co-occurrence of both conditions in young women increases the risk of developing MetS by seven times compared with GDM in normal-weight women [3], and up to 26 times compared with normal glucose-tolerant women [2].

In our study population, the incidence of MetS was higher than previously described in the Spanish population, but this difference may have been due to a selection bias in our control group, which was matched by maternal age. In fact, the women included in our study were older than in other series [4,11].

The present report has some limitations. First, it was a retrospective observational study. Second, the proportion lost to follow-up was 51.1% of our GDM twin pregnancies over the study period. However, this rate is comparable to that described in major published series [1], which reported that around 40–60% of women fail to attend postpartum visits.

Postpartum metabolic assessment following a GDM-complicated gestation may be an early opportunity to initiate lifestyle or pharmacological interventions if necessary, which might then prevent or delay the appearance of cardiovascular risk factors such as obesity, dyslipidaemia and diabetes and, therefore, reduce morbidity and mortality. Indeed, according to our present findings, efforts to prevent postpartum metabolic disease should be focused on obese women with GDM and singleton or twin pregnancies, whereas twin pregnancies in women with normal prepregnancy BMI scores should be considered as having low risk.

Conclusion

Our present data suggest a lower incidence of MetS and abnormal glucose metabolism in women with index GDM twin pregnancies vs GDM singleton pregnancies. After adjusting for possible confounders, multiple pregnancy was not associated with a lower risk of either abnormal glucose metabolism or MetS during the early postpartum period.

Role of the funding source

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial or not-for-profit sectors.

Disclosure of interest

The authors declare that they have no competing interest.

Acknowledgments

The design of the study, as well as the data analyses, conclusions and interpretation of the data, are the responsibility of the authors.

References

- [1] Bellamy L, Casas J-P, Hingorani AD, Williams D. Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2009;373:1773–9. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60731-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60731-5).
- [2] Verma A, Boney CM, Tucker R, Vohr BR. Insulin resistance syndrome in women with prior history of gestational diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:3227–35. <http://dx.doi.org/10.1210/jcem.87.7.8684>.
- [3] Lauenborg J, Mathiesen E, Hansen T, Glümer C, Jørgensen T, Borch-Johnsen K, et al. The prevalence of the metabolic syndrome in a Danish population of women with previous gestational diabetes mellitus is three-fold higher than in the general population. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:4004–10. <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2004-1713>.
- [4] Barquiel B, Herranz L, Hillman N, Burgos MÁ, Pallardo LF. Prepregnancy body mass index and prenatal fasting glucose are effective predictors of early postpartum metabolic syndrome in spanish mothers with gestational diabetes. *Metab Syndr Relat Disord* 2014;12:457–63. <http://dx.doi.org/10.1089/met.2013.0153>.
- [5] Xu Y, Shen S, Sun L, Yang H, Jin B, Cao X. Metabolic syndrome risk after gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2014;9. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0087863>.

- [6] Malcolm J. Through the looking glass: gestational diabetes as a predictor of maternal and offspring long-term health. *Diabetes Metab Res Rev* 2012;28:307–11. <http://dx.doi.org/10.1002/dmrr.2275>.
- [7] Retnakaran R, Shah BR. Mild glucose intolerance in pregnancy and risk of cardiovascular disease: a population-based cohort study. *CMAJ* 2009;181:371–6. <http://dx.doi.org/10.1503/cmaj.090569>.
- [8] Alberti KGMM, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the international diabetes federation task force on epidemiology and prevention; National heart, lung, and blood institute; American heart association; World heart federation; International. *Circulation* 2009;120:1640–5. <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192644>.
- [9] Grundy SM. Metabolic syndrome: a multiplex cardiovascular risk factor. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:399–404. <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2006-0513>.
- [10] González-González NL, Medina V, Jiménez A, Arias JG, Ruano A, Perales A, et al. Documento sego. *Prog Obs Ginecol* 2006;49:645–55.
- [11] Caimari F, Ramos A, Pujol I, García-Patterson A, Adelantado JM, Corcoy R. Gestational diabetes mellitus in women with multiple pregnancies: is the metabolic abnormality milder? *J Matern Fetal Neonatal Med* 2016;29:2485–9. <http://dx.doi.org/10.3109/14767058.2015.1090424>.
- [12] Luo ZC, Simonet F, Wei SQ, Xu H, Rey E, Fraser WD. Diabetes in pregnancy may differentially affect neonatal outcomes for twins and singletons. *Diabet Med* 2011;28:1068–73. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1464-5491.2011.03366.x>.
- [13] National diabetes Data Group. Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. *Diabetes* 1979;28:1039–57.
- [14] IOM (Institute of Medicine) and National Research Council (US). Weight gain during pregnancy. Washington, D.C: National Academies Press; 2009. <http://dx.doi.org/10.17226/12584>.
- [15] Fox NS, Rebarber A, Roman AS, Klauser CK, Peress D, Saltzman DH. Weight gain in twin pregnancies and adverse outcomes. *Obstet Gynecol* 2010;116:100–6. <http://dx.doi.org/10.1097/AOG.0b013e3181e24afc>.

M.A. Guillén-Sacoto^{a,*}, B. Barquiel^a, N. Hillman^a, M.A. Burgos^b,
L. Herranz^a

^a*Division of Diabetes, Department of Endocrinology and Nutrition,
Hospital Universitario La Paz, 261, P^o de la Castellana, 28046 Madrid,
Spain*

^b*Department of Obstetrics and Gynecology, Hospital Universitario La Paz,
261, P^o de la Castellana, 28046 Madrid, Spain*

*Corresponding author. Hospital Universitario de Móstoles, Calle Río
Júcar S/N, 28935 Móstoles, Madrid, Spain
E-mail address: maugusta.guillen@salud.madrid.org
(M.A. Guillén-Sacoto).

Received 5 June 2017

Received in revised form 2 July 2017

Accepted 23 October 2017

Available online xxx

DISCUSIÓN

5. DISCUSIÓN:

5.1 Embarazos Gemelares: Impacto de la Diabetes Mellitus

Nuestros datos apoyan que la diabetes mellitus gestacional en los embarazos gemelares no parece tener un gran impacto en el peso neonatal a diferencia de lo observado en embarazos de feto único. Además, en nuestro grupo de estudio, la restricción del crecimiento y la discrepancia del peso neonatal fue similar en los dos grupos, embarazos gemelares complicados o no con DMG. La incidencia de hipertensión gestacional y preeclampsia fue mayor en las mujeres diagnosticadas de diabetes gestacional, como ha sido documentado en estudios previos (González González et al. 2012; Sibai et al. 2000)).

A diferencia de lo descrito por Klein y colaboradores en 2010 (Klein et al. 2010), que encontraron una mayor incidencia de discrepancia ponderal en mujeres sin DMG en comparación con aquellas diagnosticadas de DMG tratadas con insulina. En nuestro estudio no encontramos diferencias al analizar este subgrupo. Esta discordancia probablemente se deba a que para el análisis escogimos un punto de corte más alto (10 vs. 20%) para definir la discrepancia de peso de acuerdo a la definición del Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos dado que esta diferencia se asocia con un incremento en la tasa de mortalidad para los dos gemelos (Gynecologists 1999).

Llama la atención la elevada prevalencia en el uso de técnicas de reproducción asistida en el grupo de pacientes con DMG, y este hallazgo no estuvo relacionado con la edad materna. Un estudio previo, realizado por Simoes *et al.* en 2011 describió resultados similares en mujeres con obesidad pregestacional y embarazos gemelares. Los autores argumentaron que probablemente este grupo de mujeres podría requerir con mayor frecuencia tratamientos de fertilidad resultando en una mayor incidencia de embarazos múltiples (Simoes et al. 2011). Dado que nuestra cohorte esta predominantemente

formada por mujeres con normopeso pregestacional no podemos atribuir este hallazgo al IMC materno. Nuestro estudio no tenía la suficiente potencia para detectar una interacción entre el sobrepeso / obesidad pregestacional y los tratamientos de reproducción asistida.

También observamos que la edad gestacional al parto fue significativamente mayor en los embarazos con DMG. Aunque la diabetes gestacional se ha relacionado con un aumento en los partos pretérmino en embarazos de feto único, su influencia en los embarazos gemelares es igualmente controvertida. Información procedente de algunas series pequeñas de embarazos gemelares complicados con DMG no han encontrado diferencias en la incidencia de parto prematuro (Cho et al. 2006; Moses et al. 2003). En el estudio de González-González *et al.* en 2012 los autores proponen que la DMG podría incrementar el riesgo de prematuridad, directa o indirectamente, al incrementar otras complicaciones obstétricas (González González et al. 2012). Dado que en nuestra cohorte solamente las mujeres con diabetes mellitus gestacional fueron seguidas durante el embarazo en nuestro centro, a diferencia del grupo control, es posible que aquellas remitidas para el parto, pertenezcan a una población de riesgo y por tanto con mayor probabilidad de presentar un parto pretérmino. De hecho, en el grupo control de nuestro estudio encontramos una frecuencia de malformaciones congénitas graves de 6.3% mucho mayor que el 1.5% descrita en población española (Bermejo et al. 2008; Martínez-Frías and Bermejo 1999).

En nuestro estudio, ni la necesidad de insulina (que refleja glucemias capilares más elevadas), ni el control metabólico se asociaron con el riesgo de macrosomía o recién nacidos grandes para edad gestacional. Tampoco hubo una asociación entre la HbA1c media del tercer trimestre y el peso neonatal o en índice ponderal fetal. Todo ello apoya nuestra hipótesis de que la hiperglucemia leve puede ser fisiológica o beneficiosa en los embarazos gemelares como una respuesta adaptativa al incremento de requerimientos

de energía y nutrientes, equilibrando otros factores responsables de la frecuente restricción del crecimiento observada en embarazos gemelares.

Es importante señalar que en la muestra estudiada, ninguno de los recién nacidos tuvo un peso > 4 kg y tampoco observamos diferencias en la incidencia de ninguna de las complicaciones de origen metabólico neonatales en el grupo de embarazos complicados con DMG en comparación con los embarazos gemelares sin alteraciones del metabolismo hidrocarbonado durante la gestación.

5.2 Impacto diferencial en embarazos de feto único y gemelares

5.2.1 Variables de peso neonatal

Nuestro segundo estudio corrobora un efecto divergente de la diabetes mellitus gestacional sobre el peso fetal en los embarazos de feto único y gemelares. En los embarazos de feto único el índice ponderal fetal tuvo una distribución normal alrededor del percentil 50, pero se encontró desviado hacia el percentil 25-50 en los embarazos gemelares. Este cambio en la distribución del peso neonatal, se traduce en un incremento en la incidencia de recién nacidos pequeños para edad gestacional por debajo del percentil 5 en los embarazos gemelares (8.3% vs 2.5%). No hubo diferencias en el riesgo de macrosomía o neonatos GEG.

Es probable que, en los embarazos gemelares, la elevada prevalencia de factores de riesgo para la restricción del crecimiento y el bajo peso al nacer (mayor incidencia de trastornos hipertensivos del embarazo y parto prematuro (Sibai et al. 2000; Gezer et al. 2012)), contrarresten el impacto de la diabetes mellitus gestacional en el crecimiento fetal excesivo.

Un efecto promotor del crecimiento fetal ha sido puesto de manifiesto en varias publicaciones en las que se ha documentado que la diabetes mellitus gestacional en

embarazos gemelares, produce una reducción en la incidencia de recién nacidos PEG (González González et al. 2012; Tward et al. 2016; Foeller et al. 2015; Okby et al. 2014). Sin embargo, dada la baja probabilidad de eventos desfavorables relacionados con el crecimiento fetal excesivo como macrosomía, distocia de hombros y parto traumático en los embarazos gemelares, la disminución en la incidencia de recién nacidos de bajo peso al nacer podría contribuir a disminuir la morbilidad perinatal en general (Lai et al. 2016; Luo et al. 2011).

5.2.2 Complicaciones neonatales de origen metabólico

Con respecto a las complicaciones neonatales de origen metabólico, observamos un incremento del riesgo de hipoglucemia y poliglobulia en los embarazos gemelares en comparación con los embarazos de feto único. El principal factor de riesgo para el incremento en la incidencia en las complicaciones neonatales en embarazos múltiples es la prematuridad y el bajo peso al nacimiento inherente a esta condición (Altman et al. 2011)). Tanto la diabetes mellitus gestacional, la prematuridad y los embarazos múltiples incrementan el riesgo de complicaciones de origen metabólico en el periodo perinatal inmediato ya que condicionan una peor adaptación a la vida extra uterina. En nuestra cohorte, la edad gestacional al parto y el peso al nacimiento fueron significativamente menores en el grupo de embarazo múltiple, multiplicando de esta manera la probabilidad de aparición de dichas complicaciones.

Una limitación a tener en cuenta en nuestro estudio, es que se trata de un análisis retrospectivo y no podemos descartar en nuestra población la influencia de otros factores como la insuficiencia placentaria, la hipoxia aguda perinatal, el retraso en el camplaje del cordón umbilical y el síndrome de transfusión feto-fetal en el incremento de la frecuencia de la policitemia neonatal.

5.2.3 Impacto del control metabólico

En nuestra serie, el peso neonatal en embarazos gemelares con DMG no se relacionó con la glucemia en ayunas al diagnóstico o el control glucémico durante el embarazo en consonancia con lo reportado en el primer trabajo. No hubo diferencias en los valores de HbA1c media del tercer trimestre a pesar de las mujeres con embarazos gemelares tuvieron una mayor tasa de ganancia ponderal y una menor tasa de insulinización (52.5% vs 26.1%). Adicionalmente, la glucosa en ayunas al diagnóstico y la HbA1c mostraron una relación lineal con el IPF sólo en los embarazos de feto único, pero no en los gemelos.

Así mismo, las complicaciones de origen metabólico neonatales fueron más frecuentes en las mujeres con niveles de HbA1c del tercer trimestre más elevados sólo en embarazos de feto único como ha sido documentado previamente en la literatura (Hartling et al. 2013).

En nuestra cohorte, los embarazos gemelares requirieron una dosis mayor de insulina que los embarazos de feto único 0.34 ± 0.16 vs 0.29 ± 0.14 UI/kg para lograr el mismo control de la glucemia. Esta diferencia puede ser debida a un sesgo de selección causado por un enfoque de tratamiento conservador, en ausencia de crecimiento fetal excesivo, intensificando el tratamiento sólo en aquellos embarazos gemelares con hiperglucemia evidente.

Estudios de base poblacional han propuesto previamente un impacto diferencial de la DMG en embarazos de feto único y gemelares, con un menor incremento del riesgo de parto pretérmino y macrosomía en embarazos gemelares en comparación con los embarazos de feto único (Luo et al. 2011). Una limitación importante de estos estudios es que los datos relativos a otros modificadores conocidos del crecimiento fetal como la corionicidad, el IMC materno antes del embarazo, los protocolos de manejo y control de

la glucemia no se encontraban disponibles. Además, en el estudio de Lai y colaboradores, en la categoría diabetes mellitus estaban incluidas tanto mujeres con diabetes gestacional como pregestacional (Lai et al. 2016).

Éste es el primer estudio que compara el control de la glucemia durante el embarazo en gestaciones complicadas con DMG en embarazos de feto único y gemelares. No hubo ninguna relación entre las variables de peso o las complicaciones neonatales y el control de la glucemia materna o el tipo de tratamiento recibido (solo dieta o dieta e insulina) en los embarazos gemelares en nuestra población de estudio.

El presente reporte apoya la hipótesis de que existen otros factores como la incidencia de parto prematuro, tanto espontáneo como médicamente indicado, tiene una mayor contribución sobre el peso neonatal y el aumento de la morbilidad perinatal que el control glucémico de la DMG en los embarazos gemelares.

Una limitación de nuestros estudios es el pequeño tamaño muestral que podría enmascarar diferencias pequeñas. También es importante considerar que, en nuestra cohorte, todas las pacientes recibieron tratamiento siguiendo un protocolo de manejo estricto de la glucemia, y dicha intervención puede minimizar el impacto observado sobre el crecimiento fetal excesivo. Sin embargo, llama la atención el incremento del riesgo de recién nacidos pequeños para edad gestacional grave en embarazos gemelares en los que no se puede descartar la influencia de sobretratamiento durante la gestación.

Es probable que protocolos de manejo específicos para embarazos gemelares complicados con diabetes mellitus gestacional, con objetivos de control menos estrictos podrían ser apropiados para estas mujeres, especialmente en ausencia de crecimiento fetal excesivo o asimétrico.

5.3 Riesgo cardiovascular postparto: síndrome metabólico y alteración del metabolismo hidrocarbonado en embarazos gemelares complicados con diabetes gestacional

El último trabajo busca conocer si el riesgo cardiovascular y la incidencia de alteraciones del metabolismo de la glucosa son comparables a las descritas previamente en embarazos de feto único. Nuestros hallazgos sugieren una menor incidencia de síndrome metabólico y alteraciones del metabolismo de los hidratos de carbono en mujeres con un embarazo gemelar complicado con DMG, comparable al riesgo atribuido a un embarazo de feto único sin diabetes mellitus gestacional (Verma et al. 2002; Lauenborg et al. 2005).

Tanto las alteraciones del metabolismo glucídico como el diagnóstico de síndrome metabólico fue mayor en las mujeres con un índice de masa corporal mayor de 25kg/m² en ambos grupos. Al ajustar el modelo por los probables factores de confusión, el embarazo gemelar no se asoció a un menor riesgo para ninguno de los diagnósticos. Se confirmó que el principal factor de riesgo para el diagnóstico de síndrome metabólico en el postparto inmediato fue el IMC pregestacional. Es más, en nuestra población de estudio todas las mujeres que fueron diagnosticadas de síndrome metabólico en el grupo de embarazo gemelar eran obesas.

Del mismo modo, el principal predictor para el diagnóstico postparto de cualquier alteración del metabolismo de la glucosa fue la glucosa basal al diagnóstico de DMG y la HbA1c media del tercer trimestre en concordancia con la bibliografía publicada en embarazos de feto único (Verma et al. 2002; Barquiel et al. 2014).

La importancia de la obesidad pregestacional en mujeres diagnosticadas de diabetes mellitus gestacional en el seguimiento a largo plazo ha sido evidenciada en varias publicaciones previas y un meta-análisis reciente publicado por Xu y colaboradores en 2014 (Xu et al. 2014). La coincidencia de estas dos patologías incrementa el riesgo de

desarrollar síndrome metabólico 7 veces por encima de las mujeres diagnosticadas de DMG con normopeso (Lauenborg et al. 2005); y hasta 26 veces en comparación con mujeres no diagnosticadas de DMG según los datos publicados por Verma *et al.* en 2002 (Verma et al. 2002).

En la población estudiada la incidencia de síndrome metabólico fue más elevada que la previamente descrita en población española, esta diferencia probablemente se deba a un sesgo de selección en nuestro grupo control ya que las mujeres fueron apareadas por edad. Las mujeres incluidas en nuestra serie tenían una edad mayor con respecto a otras cohortes (Barquiel et al. 2014; Caimari et al. 2016).

Muchos estudios han demostrado el beneficio de las intervenciones encaminadas a fomentar un estilo de vida saludable, así como, mediante el uso de fármacos para disminuir el desarrollo de DM2 y por lo tanto enfermedad cardiovascular tras un embarazo complicado con diabetes mellitus gestacional en mujeres jóvenes (Dunkley et al. 2012). La evaluación metabólica postparto puede ser una oportunidad precoz para modificar hábitos alimenticios y fomentar programas de actividad física que puedan prevenir o al menos retrasar la aparición de factores de riesgo cardiovascular como la obesidad, dislipemia o DM2, y por lo tanto, disminuir la morbi-mortalidad de estas mujeres.

De acuerdo con nuestros resultados se debería priorizar los programas enfocados en prevenir las alteraciones metabólicas postparto en mujeres con DMG en embarazos únicos y en las mujeres con sobrepeso / obesidad y embarazos gemelares. Mientras que los embarazos gemelares complicados con DMG en mujeres con normopeso pregestacional deberían ser consideradas como un grupo de menor riesgo.

Una limitación importante de nuestros estudios es que fueron estudios observacionales y retrospectivos. Además, en el caso del tercer trabajo, la pérdida de seguimiento postparto fue del 51.1% de las mujeres que asistieron durante la gestación en el periodo

de estudio a nuestro centro. Sin embargo, este porcentaje es comparable al observado en las principales series en las que se describe que alrededor del 40-60% de las mujeres no acuden a la revisión postparto (Kim, Newton, and Knopp 2002).

Estudios futuros deben determinar si las mujeres con embarazos gemelares complicados con DMG y sus hijos pertenecen a un grupo de alto riesgo metabólico y cardiovascular a largo plazo, como ha sido documentado en embarazos de feto único.

CONCLUSIONES

6. CONCLUSIONES:

1. La diabetes mellitus gestacional en los embarazos gemelares no incrementó el riesgo de macrosomía o discrepancia de peso entre los neonatos en comparación con los recién nacidos gemelares de embarazos no complicados con diabetes mellitus gestacional.
2. Los resultados de peso neonatal y las complicaciones de origen metabólico no se relacionan con el control metabólico de la DMG materno en los embarazos gemelares, a diferencia de lo observado en embarazos de feto único.
3. En embarazos gemelares el diagnóstico de diabetes mellitus gestacional se asocia a un mayor riesgo de hipertensión gestacional y preeclampsia.
4. El riesgo de recién nacidos pequeños para edad gestacional grave (< percentil 5), hipoglucemia y poliglobulia fue mayor en los embarazos gemelares con DMG que en los embarazos de feto único con diabetes mellitus gestacional.
5. Nuestros datos sugieren una menor incidencia de síndrome metabólico y alteraciones del metabolismo hidrocarbonado (glucosa basal alterada, intolerancia a los hidratos de carbono o ambas) en mujeres con un embarazo índice gemelar con diabetes mellitus gestacional en comparación con los embarazos de feto único con DMG.

BIBLIOGRAFIA

7. BIBLIOGRAFÍA

“3073-Tablas @ Www.menarini.es.” 2017. Accessed October 1.

<https://www.menarini.es/component/content/article/3073-Tablas>.

Alberti, K. G M M, Robert H Eckel, Scott M Grundy, Paul Z Zimmet, James I Cleeman, Karen A Donato, Jean Charles Fruchart, W. Philip T James, Catherine M Loria, and Sidney C Smith. 2009. “Harmonizing the Metabolic Syndrome: A Joint Interim Statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International .” *Circulation*. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192644.

Altman, Maria, Mireille Vanpée, Sven Cnattingius, and Mikael Norman. 2011.

“Neonatal Morbidity in Moderately Preterm Infants: A Swedish National Population-Based Study.” *The Journal of Pediatrics* 158 (2). Elsevier: 239–44.e1. doi:10.1016/j.jpeds.2010.07.047.

American Academy of Pediatrics Subcommittee on Hyperbilirubinemia. 2004.

“Management of Hyperbilirubinemia in the Newborn Infant 35 or More Weeks of Gestation.” *Pediatrics* 114 (1): 297–316. <http://pediatrics.aappublications.org/content/114/1/297.abstract>.

American Diabetes Association. 2000. “Gestational Diabetes Mellitus.” *Diabetes Care* 23 Suppl 1 (SUPPL. 1): S77-9. doi:10.2337/dc09-S062.

Ananth, Cande V., and Suneet P. Chauhan. 2012. “Epidemiology of Twinning in Developed Countries.” *Seminars in Perinatology*. doi:10.1053/j.semperi.2012.02.001.

Baker, Arthur M., and Sina Haeri. 2012. “Estimating Risk Factors and Perinatal Outcomes for Gestational Diabetes and Impaired Glucose Tolerance in Teen Mothers.” *Diabetes/Metabolism Research and Reviews* 28 (8): 688–91.

doi:10.1002/dmrr.2338.

Balkau, Beverley, Marie-Aline Charles, Thomas Drivsholm, Knut Borch-Johnsen, Nick Wareham, John S Yudkin, Richard Morris, et al. 2002. "Frequency of the WHO Metabolic Syndrome in European Cohorts, and an Alternative Definition of an Insulin Resistance Syndrome." *Diabetes & Metabolism* 28 (5): 364–76.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12461473>.

Baptiste-Roberts, Kesha, Bethany B. Barone, Tiffany L. Gary, Sherita H. Golden, Lisa M. Wilson, Eric B. Bass, and Wanda K. Nicholson. 2009. "Risk Factors for Type 2 Diabetes among Women with Gestational Diabetes: A Systematic Review." *The American Journal of Medicine* 122 (3): 207–214.e4.

doi:10.1016/j.amjmed.2008.09.034.

Barquiel, Beatriz, Lucrecia Herranz, Natalia Hillman, M Ángeles Burgos, and Luis F. Pallardo. 2014. "Prepregnancy Body Mass Index and Prenatal Fasting Glucose Are Effective Predictors of Early Postpartum Metabolic Syndrome in Spanish Mothers with Gestational Diabetes." *Metabolic Syndrome and Related Disorders* 12 (9): 457–63. doi:10.1089/met.2013.0153.

Bellamy, Leanne, Juan-Pablo Casas, Aroon D Hingorani, and David Williams. 2009. "Type 2 Diabetes Mellitus after Gestational Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis." *Lancet (London, England)* 373 (9677): 1773–79.

doi:10.1016/S0140-6736(09)60731-5.

Berg, A. H., and David B. Sacks. 2008. "Haemoglobin A1c Analysis in the Management of Patients with Diabetes: From Chaos to Harmony." *Journal of Clinical Pathology* 61 (9): 983–87. doi:10.1136/jcp.2007.049205.

Bermejo, E, L Cuevas, J Mendioroz, Grupo Periférico, Del Ecemc, and M L Martínez-frías. 2008. "Frecuencia de Anomalías Congénitas En España: Vigilancia Epidemiológica En El ECEMC En El Periodo 1980-2007." *Revista de Dismorfología Y Epidemiología* 7: 58–88.

- <http://sid.usal.es/idocs/F8/ART11799/EC EMC.pdf>.
- Buhling, Kai J., Wolfgang Henrich, Elizabeth Starr, Marion Lubke, Silke Bertram, Gerda Siebert, and Joachim W. Dudenhausen. 2003. "Risk for Gestational Diabetes and Hypertension for Women with Twin Pregnancy Compared to Singleton Pregnancy." *Archives of Gynecology and Obstetrics* 269 (1): 33–36. doi:10.1007/s00404-003-0483-z.
- Caimari, F, A Ramos, I Pujol, A García-Patterson, J M Adelantado, and R Corcoy. 2016. "Gestational Diabetes Mellitus in Women with Multiple Pregnancies: Is the Metabolic Abnormality Milder?" *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine : The Official Journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians* 29 (15): 2485–89. doi:10.3109/14767058.2015.1090424.
- Carpenter, Marshall W., and Donald R. Coustan. 1982. "Criteria for Screening Tests for Gestational Diabetes." *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 144 (7): 768–73. doi:10.1016/0002-9378(82)90349-0.
- Carr, Darcy B., Kristina M. Utzschneider, Rebecca L. Hull, Jenny Tong, Tara M. Wallace, Keiichi Kodama, Jane B. Shofer, et al. 2006. "Gestational Diabetes Mellitus Increases the Risk of Cardiovascular Disease in Women with a Family History of Type 2 Diabetes." *Diabetes Care* 29 (9): 2078–83. doi:10.2337/dc05-2482.
- Castro Dufourny, I., L. Herranz de la Morena, V. Martín Borge, and L.F. Pallardo Sánchez. 2009. "Síndrome Metabólico Y Resistencia Insulínica: Prevalencia Según Distintas Clasificaciones En Mujeres Con Diabetes Gestacional Previa." *Revista Clínica Española* 209 (2): 61–66. doi:10.1016/S0014-2565(09)70627-7.
- Catalano, Patrick M. 2007. "Management of Obesity in Pregnancy." *Obstet Gynecol* 109: 419–33. doi:10.1097/01.AOG.0000253311.44696.85.

- Cho, Hye Jin, Joong Sik Shin, Jae Hyug Yang, Hyun Mee Ryu, Moon Young Kim, Jung Yeol Han, Joo Oh Kim, et al. 2006. "Perinatal Outcome in Twin Pregnancies Complicated by Gestational Diabetes Mellitus: A Comparative Study." *Journal of Korean Medical Science* 21 (3): 457. doi:10.3346/jkms.2006.21.3.457.
- Cortés Pérez, S., F. Pérez Milán, J. A. Gobernado Tejedor, and P. Mora Cepeda. 2009. "Epidemiología de Los Estados Hipertensivos Del Embarazo." *Clinica E Investigacion En Ginecologia Y Obstetricia* 36 (4): 132–39. doi:10.1016/j.gine.2009.01.004.
- Dunkley, A J, K Charles, L J Gray, J Camosso-Stefinovic, M J Davies, and K Khunti. 2012. "Effectiveness of Interventions for Reducing Diabetes and Cardiovascular Disease Risk in People with Metabolic Syndrome: Systematic Review and Mixed Treatment Comparison Meta-Analysis." *Diabetes, Obesity & Metabolism* 14 (7): 616–25. doi:10.1111/j.1463-1326.2012.01571.x.
- Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. 2001. "Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III)." *JAMA* 285 (19): 2486–97. doi:10.1001/jama.285.19.2486.
- Foeller, M E, S Zhao, A Szabo, and M O Cruz. 2015. "Neonatal Outcomes in Twin Pregnancies Complicated by Gestational Diabetes Compared with Non-Diabetic Twins." *Journal of Perinatology* 35 (12): 1043–47. doi:10.1038/jp.2015.133.
- Fox, Nathan S., Andrei Rebarber, Chad K. Klauser, Ashley S. Roman, and Daniel H. Saltzman. 2011. "Intrauterine Growth Restriction in Twin Pregnancies: Incidence and Associated Risk Factors." *American Journal of Perinatology* 28 (4): 267–72. doi:10.1055/s-0030-1270116.
- Freire, Claudia Maria Vilas, Felipe Batista Lima Barbosa, Maria Cristina C de Almeida, Paulo Augusto Carvalho Miranda, Márcia Melo Barbosa, Anelise Impeliziere

- Nogueira, Milena Moreira Guimarães, Maria do Carmo Pereira Nunes, and Antônio Ribeiro-Oliveira. 2012. "Previous Gestational Diabetes Is Independently Associated with Increased Carotid Intima-Media Thickness, Similarly to Metabolic Syndrome - a Case Control Study." *Cardiovascular Diabetology* 11: 59. doi:10.1186/1475-2840-11-59.
- Gabriel Sánchez, R, R Gabriel, M Alonso, J Parra, JM Fernández-Carreira, G Rojo-Martínez, C Brotons, et al. 2009. "Aggregation Pattern and Factorial Analysis of Cardiovascular Risk Factors Included in the Metabolic Syndrome in a Spanish Non-Diabetic Population: The VIVA Study*." *Av Diabetol* 2525: 131–8 [in Spanish].
- Galtier, F., I. Raingeard, E. Renard, P. Boulot, and J. Bringer. 2008. "Optimizing the Outcome of Pregnancy in Obese Women: From Pregestational to Long-Term Management." *Diabetes and Metabolism*. doi:10.1016/j.diabet.2007.12.001.
- Gezer, Altay, Muhabbet Rashidova, Onur Güralp, and Fahri Oçer. 2012. "Perinatal Mortality and Morbidity in Twin Pregnancies: The Relation between Chorionicity and Gestational Age at Birth." *Archives of Gynecology and Obstetrics* 285 (2): 353–60. doi:10.1007/s00404-011-1973-z.
- González-González, N L, V Medina, A Jiménez, J Gómez Arias, A Ruano, A Perales, J M Pérez-Mendaña, and J C Melchor. 2006. "DOCUMENTO SEGO." *Prog Obstet Ginecol* 49 (11): 645–55.
- González González, Nieves L., María Goya, Jordi Bellart, Jose Lopez, Maria A. Sancho, Juan Mozas, Victoria Medina, et al. 2012. "Obstetric and Perinatal Outcome in Women with Twin Pregnancy and Gestational Diabetes." *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine* 25 (7): 1084–89. doi:10.3109/14767058.2011.622009.
- Grundy, Scott M. 2007. "Metabolic Syndrome: A Multiplex Cardiovascular Risk Factor." *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. doi:10.1210/jc.2006-0513.

- Grupo Español de Diabetes y Embarazo (GEDE). 2015. "Asistencia a La Gestante Con Diabetes. Guía de Práctica Clínica Actualizada En 2014." *Avances En Diabetología* 31 (2). Elsevier: 45–59. doi:10.1016/j.avdiab.2014.12.001.
- Gynecologists, American College of Obstetricians and. 1999. "ACOG Educational Bulletin. Special Problems of Multiple Gestation. Number 253, November 1998 (Replaces Number 131, August 1989). American College of Obstetricians and Gynecologists." *International Journal of Gynaecology and Obstetrics: The Official Organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics* 64 (3): 323–33. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10366060>.
- Hamilton, E. F., R. W. Platt, L. Morin, R. Usher, and M. Kramer. 1998. "How Small Is Too Small in a Twin Pregnancy?" *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 179 (3 I): 682–85. doi:10.1016/S0002-9378(98)70064-X.
- HAPO Study Cooperative Research Group, Boyd E Metzger, Lynn P Lowe, Alan R Dyer, Elisabeth R Trimble, Udom Chaovarindr, Donald R Coustan, et al. 2008. "Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes." *The New England Journal of Medicine* 358 (19): 1991–2002. doi:10.1056/NEJMoa0707943.
- Hartling, Lisa, Donna M Dryden, Alyssa Guthrie, Melanie Muise, Ben Vandermeer, and Lois Donovan. 2013. "Benefits and Harms of Treating Gestational Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis for the U.S. Preventive Services Task Force and the National Institutes of Health Office of Medical Applications of Research." *Annals of Internal Medicine* 159 (2): 123–29. doi:10.7326/0003-4819-159-2-201307160-00661.
- Heitritter, Shannon M, Caren G Solomon, Gary F Mitchell, Nadia Skali-Ounis, and Ellen W Seely. 2005. "Subclinical Inflammation and Vascular Dysfunction in Women with Previous Gestational Diabetes Mellitus." *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 90 (7): 3983–88. doi:10.1210/jc.2004-2494.
- Henderson, C E, S Scarpelli, D LaRosa, and M Y Divon. 1995. "Assessing the Risk of

- Gestational Diabetes in Twin Gestation.” *Journal of the National Medical Association* 87 (10). National Medical Association: 757–58.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2607918/>.
- Herranz, Lucrecia, Luis F. Pallardo, Natalia Hillman, Pilar Martin-Vaquero, Africa Villarroel, and Alberto Fernandez. 2007. “Maternal Third Trimester Hyperglycaemic Excursions Predict Large-for-Gestational-Age Infants in Type 1 Diabetic Pregnancy.” *Diabetes Research and Clinical Practice* 75 (1): 42–46.
 doi:10.1016/j.diabres.2006.05.019.
- Hoelzel, Wieland, Cas Weykamp, Jan Olof Jeppsson, Kor Miedema, John R. Barr, Ian Goodall, Tadao Hoshino, et al. 2004. “IFCC Reference System for Measurement of Hemoglobin A1c in Human Blood and the National Standardization Schemes in the United States, Japan, and Sweden: A Method-Comparison Study.” *Clinical Chemistry* 50 (1): 166–74. doi:10.1373/clinchem.2003.024802.
- IDF. 2005. “IDF Worldwide Definition of the Metabolic Syndrome | International Diabetes Federation.” *Epidemiology and Prevention*. <http://www.idf.org/metabolic-syndrome>.
- Ihara, M, M Mitao, H Yamasaki, T Kodama, T Murakami, G Hirai, T Sugiyama, and N Toyoda. 2002. “Analysis of Glucose Tolerance in Twin Gestations Using an Oral Glucose Load.” *Hormone and Metabolic Research = Hormon- Und Stoffwechselforschung = Hormones et Metabolisme* 34 (6): 338–40.
 doi:10.1055/s-2002-33263.
- International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Consensus Panel, B E Metzger, S G Gabbe, B Persson, T A Buchanan, P A Catalano, P Damm, et al. 2010. “International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Recommendations on the Diagnosis and Classification of Hyperglycemia in Pregnancy.” *Diabetes Care* 33 (3): 676–82. doi:10.2337/dc09-1848.
- IOM (Institute of Medicine) and National Research Council (US). 2009. *Weight Gain*

- During Pregnancy*. Edited by Ann L. Rasmussen, Kathleen M and Yaktine. *Weight Gain During Pregnancy: Reexamining the Guidelines*. Washington, D.C.: National Academies Press. doi:10.17226/12584.
- Kim, Catherine, Katherine M Newton, and Robert H Knopp. 2002. "Gestational Diabetes and the Incidence of Type 2 Diabetes: A Systematic Review." *Diabetes Care* 25 (10): 1862–68. doi:10.2337/dc09-1679.
- Klein, Katharina, Mariella Mailath-Pokorny, Heinz Leipold, Elisabeth Krampfl-Bettelheim, and Christof Worda. 2010. "Influence of Gestational Diabetes Mellitus on Weight Discrepancy in Twin Pregnancies." *Twin Research and Human Genetics* 13 (4): 393–97. doi:10.1375/twin.13.4.393.
- Lai, Florence Y., Jeffrey A. Johnson, Doug Dover, and Padma Kaul. 2016. "Outcomes of Singleton and Twin Pregnancies Complicated by Pre-Existing Diabetes and Gestational Diabetes: A Population-Based Study in Alberta, Canada, 2005-11." *Journal of Diabetes* 8 (1): 45–55. doi:10.1111/1753-0407.12255.
- Lauenborg, Jeannet, Elisabeth Mathiesen, Torben Hansen, Charlotte Glümer, Torben Jørgensen, Knut Borch-Johnsen, Peter Hornnes, Oluf Pedersen, and Peter Damm. 2005. "The Prevalence of the Metabolic Syndrome in a Danish Population of Women with Previous Gestational Diabetes Mellitus Is Three-Fold Higher than in the General Population." *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 90 (7): 4004–10. doi:10.1210/jc.2004-1713.
- Lindheimer, Marshall D, Sandra J Taler, and F Gary Cunningham. 2008. "Hypertension in Pregnancy." *Journal of the American Society of Hypertension* 2 (6). Appleton & Lange, Stamford, Connecticut: 484–94. doi:10.1016/j.jash.2008.10.001.
- Little, Randie R., and David B. Sacks. 2009. "HbA1c: How Do We Measure It and What Does It Mean?" *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity* 16 (2): 113–18. doi:10.1097/MED.0b013e328327728d.
- Luke, Barbara, and Morton B Brown. 2006. "The Changing Risk of Infant Mortality by

- Gestation, Plurality, and Race: 1989-1991 versus 1999-2001." *Pediatrics* 118 (6): 2488–97. doi:10.1542/peds.2006-1824.
- Luo, Z. C., F. Simonet, S. Q. Wei, H. Xu, E. Rey, and W. D. Fraser. 2011. "Diabetes in Pregnancy May Differentially Affect Neonatal Outcomes for Twins and Singletons." *Diabetic Medicine* 28 (9): 1068–73. doi:10.1111/j.1464-5491.2011.03366.x.
- Malcolm, Janine. 2012. "Through the Looking Glass: Gestational Diabetes as a Predictor of Maternal and Offspring Long-Term Health." *Diabetes/Metabolism Research and Reviews* 28 (4). John Wiley & Sons, Ltd: 307–11. doi:10.1002/dmrr.2275.
- Martínez-Frías, María Luisa, and Eva Bermejo. 1999. "[Frequency and Trends of Congenital Defects in Spain: Usefulness and Significance of Different Frequencies]." *Medicina Clinica* 113 (12): 459–62. <http://www.elsevier.es/es-revista-medicina-clinica-2-articulo-frecuencia-basal-defectos-congenitos-espana-2736>.
- Metzger, B. E. 1991. "Summary and Recommendations of the Third International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus." *Diabetes*. doi:10.2337/diab.40.2.S197.
- Metzger, B E, and D R Coustan. 1998. "Summary and Recommendations of the Fourth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. The Organizing Committee." *Diabetes Care* 21 Suppl 2 (August): B161-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9704245>.
- Moses, Robert G, Alison J Webb, Elizabeth M Lucas, and Warren S Davis. 2003. "Twin Pregnancy Outcomes for Women with Gestational Diabetes Mellitus Compared with Glucose Tolerant Women." *The Australian & New Zealand Journal of Obstetrics & Gynaecology* 43 (1): 38–40. <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=med4&NEWS=N>

&AN=12755345.

National diabetes Data Group. 1979. "Classification and Diagnosis of Diabetes Mellitus and Other Categories of Glucose Intolerance. National Diabetes Data Group."

Diabetes 28 (12): 1039–57. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/510803>.

Okby, Rania, Adi Y. Weintraub, Ruslan Sergienko, and Sheiner Eyal. 2014.

"Gestational Diabetes Mellitus in Twin Pregnancies Is Not Associated with Adverse Perinatal Outcomes." *Archives of Gynecology and Obstetrics* 290 (4): 649–54. doi:10.1007/s00404-014-3272-y.

Pallardo, Luis Felipe; González, Antonio; Herranz, Lucrecia; Jáñez, Mercedes. 2008.

Diabetes Y Embarazo. Madrid: EdikaMed.

Pallardo, Felipe, Lucrecia Herranz, Teresa Garcia-Ingelmo, Cristina Grande, Pilar

Martin-Vaquero, Mercedes Jañez, and Antonio Gonzalez. 1999. "Early Postpartum Metabolic Assessment in Women with Prior Gestational Diabetes."

Diabetes Care 22 (7): 1053–58. doi:10.2337/diacare.22.7.1053.

Pallardo, Luis Felipe, Lucrecia Herranz, Pilar Martin-Vaquero, Teresa Garcia-Ingelmo,

Cristina Grande, and Mercedes Jañez. 2003. "Impaired Fasting Glucose and Impaired Glucose Tolerance in Women with Prior Gestational Diabetes Are Associated with a Different Cardiovascular Profile." *Diabetes Care* 26 (8): 2318–22. doi:10.2337/diacare.26.8.2318.

Rasmussen, Kathleen M, Barbara Abrams, Lisa M Bodnar, Nancy F Butte, Patrick M

Catalano, and Anna Maria Siega-Riz. 2010. "Recommendations for Weight Gain During Pregnancy in the Context of the Obesity Epidemic." *Obstetrics & Gynecology* 116 (5): 1191–95. doi:10.1097/AOG.0b013e3181f60da7.

Retnakaran, Ravi, Ying Qi, Philip W. Connelly, Mathew Sermer, Anthony J. Hanley,

and Bernard Zinman. 2010. "The Graded Relationship between Glucose Tolerance Status in Pregnancy and Postpartum Levels of Low-Density-Lipoprotein Cholesterol and Apolipoprotein B in Young Women: Implications for Future

- Cardiovascular Risk.” *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 95 (9): 4345–53. doi:10.1210/jc.2010-0361.
- Retnakaran, Ravi, Ying Qi, Philip W Connelly, Mathew Sermer, Bernard Zinman, and Anthony J G Hanley. 2010. “Glucose Intolerance in Pregnancy and Postpartum Risk of Metabolic Syndrome in Young Women.” *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 95 (2): 670–77. doi:10.1210/jc.2009-1990.
- Retnakaran, Ravi, and Baiju R. Shah. 2009. “Mild Glucose Intolerance in Pregnancy and Risk of Cardiovascular Disease: A Population-Based Cohort Study.” *CMAJ* 181 (6–7): 371–76. doi:10.1503/cmaj.090569.
- Ricart, W, J López, J Mozas, A Pericot, M A Sancho, N González, M Balsells, et al. 2005. “Potential Impact of American Diabetes Association (2000) Criteria for Diagnosis of Gestational Diabetes Mellitus in Spain.” *Diabetologia* 48 (6): 1135–41. doi:10.1007/s00125-005-1756-9.
- Schieve, Laura a, Susan F Meikle, Cynthia Ferre, Herbert B Peterson, Gary Jeng, and Lynne S Wilcox. 2002. “Low and Very Low Birth Weight in Infants Conceived with Use of Assisted Reproductive Technology.” *The New England Journal of Medicine* 346 (10): 731–37. doi:10.1056/NEJMoa010806.
- Scholten, Irma, Georgina M. Chambers, Laura Van Loendersloot, Fulco Van Der Veen, Sjoerd Repping, Judith Gianotten, Peter G A Hompes, William Ledger, and Ben W J Mol. 2015. “Impact of Assisted Reproductive Technology on the Incidence of Multiple-Gestation Infants: A Population Perspective.” *Fertility and Sterility* 103 (1): 179–83. doi:10.1016/j.fertnstert.2014.09.033.
- Schwartz, D B, Y Daoud, P Zazula, G Goyert, R Bronsteen, D Wright, and J Copes. 1999. “Gestational Diabetes Mellitus: Metabolic and Blood Glucose Parameters in Singleton versus Twin Pregnancies.” *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 181 (4): 912–14. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10521752>.
- Shoelson, Steven E, Jongsoon Lee, and Allison B Goldfine. 2006. “Inflammation and

- Insulin Resistance.” *The Journal of Clinical Investigation* 116 (7). American Society for Clinical Investigation: 1793–1801. doi:10.1172/JCI29069.
- Sibai, B M, J Hauth, S Caritis, M D Lindheimer, C MacPherson, M Klebanoff, J P VanDorsten, et al. 2000. “Hypertensive Disorders in Twin versus Singleton Gestations. National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units.” *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 182 (4): 938–42. doi:S0002937800518857 [pii].
- Simoes, Teresinha, Alexandra Queiros, Lucia Correia, Tiago Rocha, Elsa Dias, and Isaac Blickstein. 2011. “Gestational Diabetes Mellitus Complicating Twin Pregnancies.” *Journal of Perinatal Medicine* 39 (4): 437–40. doi:10.1515/JPM.2011.048.
- Sivan, Eyal, Eti Maman, Carol J. Homko, Shlomo Lipitz, Shlomi Cohen, and Eyal Schiff. 2002. “Impact of Fetal Reduction on the Incidence of Gestational Diabetes.” *Obstetrics and Gynecology* 99 (1): 91–94. doi:10.1016/S0029-7844(01)01661-1.
- Spellacy, W N, W C Buhi, and S A Birk. 1980. “Carbohydrate Metabolism in Women with a Twin Pregnancy.” *Obstetrics and Gynecology* 55 (6): 688–91. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6992002>.
- Tward, Carly, Jon Barrett, Howard Berger, Mia Kibel, Alex Pittini, Ilana Halperin, Howard Cohen, and Nir Melamed. 2016. “Does Gestational Diabetes Affect Fetal Growth and Pregnancy Outcome in Twin Pregnancies?” *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 214 (5): 653e1-653e8. doi:10.1016/j.ajog.2015.11.006.
- Veciana, Margarita de, Carol A. Major, Mark A. Morgan, Tamerou Asrat, Julianne S. Toohey, Jean M. Lien, and Arthur T. Evans. 1995. “Postprandial versus Preprandial Blood Glucose Monitoring in Women with Gestational Diabetes Mellitus Requiring Insulin Therapy.” *New England Journal of Medicine* 333 (19):

- 1237–41. doi:10.1056/NEJM199511093331901.
- Verma, Anila, Charlotte M Boney, Richard Tucker, and Betty R Vohr. 2002. "Insulin Resistance Syndrome in Women with Prior History of Gestational Diabetes Mellitus." *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 87 (7): 3227–35. doi:10.1210/jcem.87.7.8684.
- Victoria, Alejandro, Gerardo Mora, and Fernando Arias. 2001. "Perinatal Outcome, Placental Pathology, and Severity of Discordance in Monochorionic and Dichorionic Twins." *Obstetrics and Gynecology* 97 (2): 310–15. doi:10.1016/S0029-7844(00)01111-X.
- Vohr, Betty R., and Charlotte M. Boney. 2008. "Gestational Diabetes: The Forerunner for the Development of Maternal and Childhood Obesity and Metabolic Syndrome?" *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine* 21 (3). Taylor & Francis: 149–57. doi:10.1080/14767050801929430.
- WHO. 1998. "Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and Its Complications. Part 1: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus Provisional Report of a WHO Consultation." *Diabetic Medicine* 15 (7): 539–53. doi:10.1002/(sici)1096-9136(199807)15:7<539::aid-dia668>3.0.co;2-s.
- . 2000. "Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic - Technical Report Series 894." *Technical Report Series 894*. http://www.who.int/nutrition/publications/obesity/WHO_TRS_894/en/.
- Xu, Yuhong, Shutong Shen, Lizhou Sun, Haiwei Yang, Bai Jin, and Xiaohui Cao. 2014. "Metabolic Syndrome Risk after Gestational Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis." *PLoS ONE* 9 (1). doi:10.1371/journal.pone.0087863.
- Yeo, Kee Thai, Qin Ying Lee, Wei Shern Quek, Yueping Alex Wang, Srinivas Bolisetty, Kei Lui, and Australian and New Zealand Neonatal Network. 2015. "Trends in Morbidity and Mortality of Extremely Preterm Multiple Gestation Newborns." *Pediatrics* 136 (2): 263–71. doi:10.1542/peds.2014-4075.

Yogev, Yariv, Nir Melamed, Ron Bardin, Kinneret Tenenbaum-Gavish, Gadi Ben-Shitrit, and Avi Ben-Haroush. 2010. "Pregnancy Outcome at Extremely Advanced Maternal Age." *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 203 (6). doi:10.1016/j.ajog.2010.07.039.

ANEXOS

ENDINU-D-17-00142R2: decisión de los editores / editorial decision

1 mensaje

Endocrinología y nutrición <eesserver@eesmail.elsevier.com>

29 de enero de 2018, 15:32

Responder a: Endocrinología y nutrición <endocrinologia@elsevier.com>

Para: maugusta.guillen@salud.madrid.org, maguguillens@gmail.com

Apreciada Dr. Guillen:

Le comunicamos que su manuscrito "Gestational diabetes mellitus: glycaemic control during pregnancy and neonatal outcomes of twin and singleton pregnancies. Diabetes Mellitus Gestacional: control glucémico durante el embarazo y su relación con los resultados neonatales en embarazos gemelares y de feto único" (Ref. ENDINU-D-17-00142R2) ha sido aceptado para su publicación en Endocrinología, Diabetes y Nutrición.

Recuerde que en su momento le remitiremos las pruebas de autor en formato pdf a esta misma dirección electrónica.

Reciba un cordial saludo,

Endocrinología, Diabetes y Nutrición

BACKGROUND

A differential impact of gestational diabetes mellitus (GDM) on neonatal weight outcomes in singleton and twin pregnancies, with a “protective effect” reducing the risk of small for gestational age (SGA) neonates and severe fetal growth restriction, has been proposed.

METHODS

Observational retrospective study including 120 GDM twin and 240 GDM singleton pregnancies. Type of treatment (diet ± insulin), mean third trimester HbA1c and maternal weight gain were analyzed.

OBJECTIVE

We aimed to evaluate the impact of gestational diabetes mellitus glycemic control on neonatal weight outcomes in singleton and twin pregnancies.

RESULTS

Gestational age at delivery was significantly lower in the multiple pregnancy group 36.5 ± 2.1 vs. 38.7 ± 1.2 in singleton, $p < 0.001$). Preterm delivery (< 37 week gestation) and early preterm delivery (< 34 week gestation) were higher in GDM twin pregnancies (41.7 vs. 4.6%, $p < 0.001$, and 10.0 vs. 0.4%, $p < 0.001$). The rate of cesarean delivery was also higher in the GDM twin group (65 vs. 29%, $p < 0.001$).

Table 1. Neonatal weight outcomes in Singleton and Twin gestation complicated with GDM:

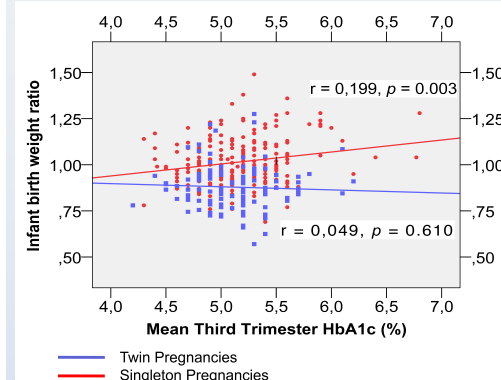
	Singleton Pregnancy (%)	Twin Pregnancy (%)	P value	OR	95% CI	P value
LGA	12.6	12.5	0.989	0.97	0.40-2.38	0.962
Macrosomia	6.7	7.5	0.777	0.80	0.25-2.61	0.713
SGA	6.7	10.8	0.175	2.31	0.87-6.13	0.093
Severe SGA	2.5	8.3	0.012	4.59	1.30-16.23	0.018

Adjusted OR by pre-pregnancy maternal BMI, rate of maternal weight gain, hypertension or preeclampsia, smoking habit, chorionicity, severe fetal malformations, preterm delivery (< 37 weeks) and parity.

Rate of maternal weight gain (maternal weight gain - infant birth weight / total weeks gestation) was 0.16 ± 0.12 kg in singleton, and 0.26 ± 0.14 kg ($p < 0.001$) in twin gestations. Insulinization rate was higher in singleton pregnancies (52.5% vs 26.1%, $p < 0.001$). However, mean third trimester HbA1c was similar in both groups: $5.2 \pm 0.4\%$ (33 ± 4.4 mmol/mol) in singleton vs. $5.1 \pm 0.4\%$ (32 ± 4.4 mmol/mol) in twin pregnancies.

Regarding insulin requiring pregnancies, mean third trimester HbA1c was $5.2 \pm 0.4\%$ (33 ± 4.4 mmol/mol) in GDM singleton pregnant women vs. $5.3 \pm 0.4\%$ (34 ± 4.4 mmol/mol) in GDM twin pregnancy ($p = 0.599$).

Figure 1. Linear relationship between mean third trimester HbA1c and infant birth weight ratio in twin and singleton GDM pregnancies



CONCLUSION

Neonatal weight outcomes in GDM twin pregnancies were not related to glycaemic control. Probably, less stringent glycaemic goals in association with fetal growth parameters monitoring could minimize the risk of over treat GDM in multiple pregnancies, and therefore the increased risk for severe SGA neonates.